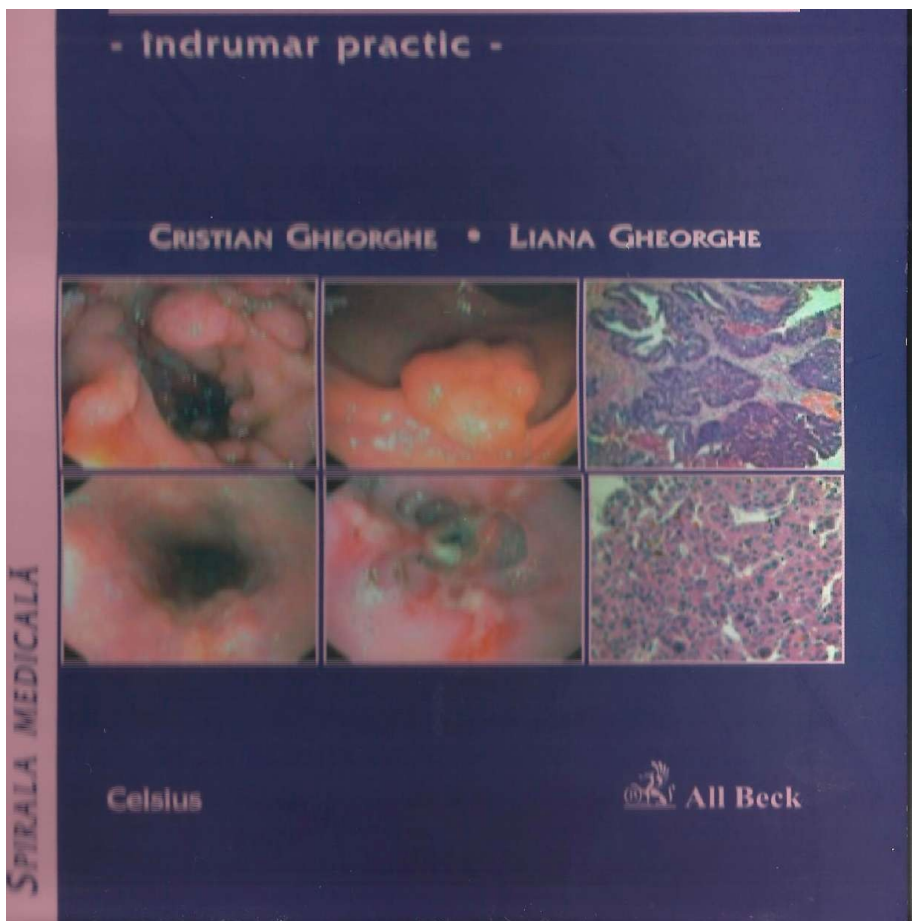


Cancerle digestive:
diagnostic, supraveghere și tratament



Cancerle digestive:
diagnostic, supraveghere și tratament

— Îndrumar practic - Cristian Gheorghe Liana
Gheorghe

Celsus a AH Beck

Spirala Medicală

Cristian Gheorghe, Liana Gheorghe

Cancerle digestive: diagnostic, supraveghere și

tratament - îndrumar practic - Copyright 2005 Editura Medicală Celsius

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Gheorghe, Cristian

Cancerele digestive: diagnostic, supraveghere și tratament - îndrumar practic / Cristian Gheorghe și Liana Gheorghr

București: Celsius <ȘI AII Beck 2005

1 vol.: 14 x 20, 5 cm - Spirala Medicală

Toate drepturile aparțin Editurii Medicale Celsius, Reprodin nr. i integrală sau parțială a textului, tabelelor sau figurilor din aceasu i».111 reste posibilă numai cu acordul prealabil al editurii.

Distribuție: Editura Medicală Celsius www.editura-celsiusk.ro Tel. /Fax. 021 - 688.44.92

Cuvânt introductiv

Această carte s-a născut din intenția de a oferi medicilor rezidenți, medicilor de familie și specialiști gastroenterologi un mijloc rapid de informare asupra criteriilor și metodelor actuale de diagnostic, principiilor terapeutice și metodologiei de screening destinate diagnosticului precoce în cele 5 cancere digestive cu mare morbiditate: cancerul esofagian, gastric, colorectal, hepatic și pancreatic. În anul 2000, aceste cancere au determinat 30% din incidența tuturor cancerelor și 36% din decesele prin cancer în lume.

Recomandările cu privire la metodologia de diagnostic, stadializare, tratament și screening se bazează pe informații științifice provenind din studii clinice randomizate și controlate, publicate în reviste medicale indexate și corespund ghidurilor de practică medicală promovate de majoritatea societăților de profil și aflate în actualitate în 2005, precum și ultimei clasificări TNM (2002).

Pentru a fi prezentată cât mai atractiv; informația bazată pe dovezi provenind din literatură, este susținută de numeroase tabele, diagrame și imagini. Imaginile de endoscopie digestivă, histopatologie, piese de rezecție

chirurgicală, ecografic, computer tomografie certifică experiența autorilor în domeniu și exemplifică un model de excelență colaborare medicală între gastroenterologi, chirurghi, oncologi, morfologi, imagiști și specialiști în medicina de laborator caracteristic Institutului Clinic Fundeni.

Prin modul în care a fost concepută (epidemiologie, Jm foi \ </risc, metodologie de diagnostic, screening și supraveghere. tratament), această carte are ca scop principal utilitatea practica. Printr-o atitudine focalizată asupra diagnosticului precoce, o importantă proporție de cancere digestive poate fi prevenită sau tratată curativ. Educați în acest spirit, putem utiliza cu maximum de eficiența resursele disponibile, devenind totodată mai puternici și victorioși în bătălia împotriva cancerului.

Autorii

Cancerul esofagian

I. Epidemiologie

Se descriu două tipuri majore de cancer esofagian: carcinomul epidermoid sau scuamos și adenocarcinomul esofagian. Cancerul esofagian reprezintă cel de al 8-lea cancer ca frecvență în lume și, datorită indicei de letalitate crescut, cea de a 6-a cauză de deces prin cancer, fiind unul dintre cele 4 cancere cu cel mai nefavorabil prognostic, alături de cancerul hepatic, pancreatic și pulmonar, în lume, peste 90% din cancerele esofagiene sunt carcinoame scuamoase.

A. Carcinomul scuamos esofagian

Incidența carcinomului scuamos variază amplu în raport cu aria geografică, cu o medie cuprinsă între 2.5 - 5/100.000 loc. pentru bărbați și 1.5-5/100.000 loc. pentru femei. Regiunile cu incidență crescută (peste 100/100.000 loc.) sunt nordul Chinei, India, nordul Iranului, regiunea situată în nord-estul mării Caspice și provincia Tran; cei din Africa de Sud. Ariile cu incidență scăzută (sub 10/100.000 loc.) sunt reprezentate de Europa de Vest și Statele Unite.

B. Adenocarcinomul esofagian

Incidența adenocarcinomului esofagian a crescut diamaii» în ultima decadă, de la 4% până la 10% anual în diferite regiuni alt-Statelor Unite și Europei de Vest. Această creștere accelerați în cMc mai mare decât cea înregistrată în cazul oricărui alt cancer. Acest fenomen epidemiologie, asociat cu creșterea marcată a cancerului de cardie, a determinat creșterea incidenței adenocarcinomului joncțiunii eso-gastrice de peste 4 ori în ultimii 25 de ani. Adenocarcinomul esofagian afectează îndeosebi rasa albă și sexul masculin (raport B: F de 3: 1 până la 5.5: 1) după vârsta de 40 de ani.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Cancerul esofagian este întâlnit mai frecvent la bărbați față de femei, indiferent de rasă și vârstă. Rar întâlnit sub vârsta de 40 de ani, cancerul esofagian crește în incidență cu fiecare decada de vârstă. Factorii de risc sunt diferiți pentru carcinomul scuamos și adenocarcinomul esofagian (Tabelul I).

Fumatul și consumul de alcool constituie cei mai importanți factori de risc independenți pentru apariția carcinomului scuamos esofagian în America de Nord și Europa Vestică, iar asocierea lor amplifică riscul malign. Astfel, fumătorii care consumă cantități crescute de bere și whisky au un risc de cancer de 10 - 25 de ori mai mare decât fumătorii care nu consumă alcool. Riscul este direct proporțional cu cantitatea și durata consumului de alcool și a fumatului. Riscul relativ este de 2 pentru cei ce fumează sub 15 țigări/zi și 6.2 pentru fumătorii de peste 25 de țigări/zi.

Deficitele vitaminice, îndeosebi A, C, E, B2, B12 și acid folic, se asociază cu un risc crescut de cancer scuamos esofagian. Vitaminele A, și E inhibă formarea nitrozaminelor, fiind creditate cu proprietăți antioxidante. Deficitul de riboflavina (vitamina B2), manifestat prin cheilită și glosită, este frecvent întâlnit în provinciile din nordul Chinei, unde cancerul

Tabelul I. Factori de risc pentru cancerul

esofagian Modificat după Zuccaro G, Jr, 2004

Factor	Comentarii
Vârsta	Riscul crește cu vârsta
Rasa	Adenocarcinomul este mai frecvent la rasa albă
Sexul	Adenocarcinomul și carcinomul scuamos esofagian sunt mult mai frecvente la sexul masculin
Consumul de alcool/ fumatul	Reprezintă principalii factori de risc pentru carcinomul scuamos
Dieta	Incrimate: — deficitul vitaminic (A, C, E, B2, B12, acid folic) — dieta bogată în carbohidrați, grăsimi, colesterol și săracă în legume și fructe proaspete — aportul crescut de nitrați/nitrozamine
Obezitatea (IMC >30)	Se asociază cu adenocarcinomul esofagian
Genetica	Afecțiuni asociate cu carcinomul scuamos: tilosis, sindromul Plummervinson
Afecțiuni dobândite	Achalasia netratată, stenozele post-caustice se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a carcinomului scuamos
Refluxul gastro esofagian (sever, încetungat) și sindromul Barrett	Asociază cu incidența crescută a adenocarcinomului esofagian

scuamos esofagian este frecvent. Un efect protector este atribuit dietei bogate în fructe și legume proaspete,

verzi și galbene (bogate în beta-caroten) și citrice (bogate în vitamina C). O relație invers proporțională între microelementele din dietă (seleniu, molibden și zinc) și mortalitatea prin cancer scuamos esofagian a fost pusă în evidență în ariile cu incidență crescută. Astfel, în nordul Chinei, cantitatea redusă de molibden din dietă determină acumularea de nitrați, precursori ai nitrozaminelor, deoarece molibdeul reprezintă un co-factor cheie al nitrat-reductazei.

Pacienții cu achalasie cu evoluție îndelungată au o pn-valmă a cancerului scuamos esofagian de 5%. În cazul acestora, (nuvența cancerului esofagian este de 33 de ori mai mare comparativ și cu pacienții de același sex și aceeași vârstă din lotul de eonii ol. Intervalul de timp dintre diagnosticul achalasiei și apariția cancerului esofagian este de aproximativ 20 de ani

Pacienții cu cancer al regiunii capului și gâtului au o frecvență crescută a carcinomului scuamos esofagian, care se poate dezvolta concomitent cu acestea (rata de apariție anuală este de 3 - 7%).

Tilosis - afecțiune autozomal dominantă, caracterizată prin hipercheratoză palmo-plantară și leukoplakie orală - se asociază cu carcinomul esofagian în proporție de 95% la pacienții în vârstă de peste 65 de ani.

Ingestia de sodă caustică soldată cu dezvoltarea de stenoze esofagiene se asociază cu carcinom scuamos după o evoluție îndelungată (4 - 5 decade).

Alți factori de risc sunt iradierea toracică pentru cancer mamar, limfoame etc., boala celiacă, infecția cu papiloma-virus, diverticulii esofagieni în care retenționează resturi alimentare.

B, Adenocarcinomul esofagian

Sindromul Barrett este o condiție premalignă și reprezintă cel mai important factor de risc pentru adenocarcinomul esofagian. Sindromul Barrett este definit prin înlocuirea (metaplazia) epitelului pluristratificat esofagian cu epiteliu columnar de tip grrs/rr i joncțional, gastric fundic sau specializat (intestinal) la nivelul esolajțu

lui distal. Recent, esofagul Barrett a fost asimilat cu metaplazia */< tip intestinal, deoarece numai această modificare are potențial malign. În majoritatea cazurilor, sindromul Barrett reprezintă o complicație a bolii de reflux gastroesofagian, fiind întâlnii la aproximativ 5 - 8% din pacienții cu boală de reflux la caic a efectuat endoscopia digestivă superioară; un număr redus de ca/ui i de esofag Barrett sunt considerate de natură congenitală. Incidența adenocarcinomului Barrett variază între 1/55 și 1/441 pacienți și cu boală de reflux gastroesofagian/an sau aproximativ 50/100.000 leu

Independent de sindromul Barrett, boala de reflux gastroesofagian și in4 exul de masă corporală (IMC) crescut se asociază cu apariția ad-nocarcinomului esofagian. Astfel, pacienții cu reflux nocturn prezintă un risc de 11 ori mai mare, iar pacienții cu reflux sever și de lungă durată un risc de 44 de ori mai mare decât populații generală. De asemenea, pacienții cu IMC >30 kg/m² au un risc de adenocarcinom esofagian de 16 ori mai mare decât populația generală. Iradierea toracică pentru diferite afecțiuni maligne, și fumatul constituie de asemenea factori de risc.

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul cancerului esofagian este fundamentat pe următoarele metode: 1) arwmneză și examen clinic, 2) examen radiologie (clasic și tomografie computerizată) și 3) endoscopie digestivă cu prelevare de biopsii/examen citologic și ecoendoscopie. Diagnosticul de certitudine al carcinomulu esofagian se stabilește prin endoscopie digestivă și examen histop-tologic.

În raport ci invazia parietală și prezența metastazelor, cancerul esofagian se stbelasifică în precoce și avansat; cele 2 forme diferă din punct de vedere terapeutic și prognostic. Cancerul esofagian precoce este definit histologic ca fiind limitat la mucoasă sau submucoasă, fără metastaze ganglionare. Cancerul esofagian avansat cuprinde canerul cu metastaze ganglionare (indiferent dacă este limitat la

micoasă/submucoasă sau depășește submucoasa) și cancerul fără tîetastaze ganglionare, care penetrează musculara.

III. I. Anamrreza și examenul clinic

Cancerul esofaan precoce este, în general, asimptomatic, iar diagnosticul acestua în afara programelor de screening și supraveghere este rar. Rareoi, leziunile ulcerate pot determina hemoragie digestivă manifesta A ca melenă sau hemoragii oculte acompaniate de anemie feripri/ă.

Disfagia e. te întâlnește la peste 90% din pacienții simptomatici și denctă, de regulă, prezența cancerului esofagian avansat.

Disfagia asociată cancerului esofagian are caracter progresiv, fiind semnalată inițial la alimente solide, ulterior la semisolide și lichide. Odiinofagia (degluția dureroasi) este întâlnită la aproximativ 50% dintre pacienți, iar anorexia și scăderea ponderală sunt prezente în aproximativ 75% din cazuri. O serie de simptome se asociază cu invazia tumorală extraesofagiană sau cu prezența metastazelor la distanță: dureri retro Sternală sau iradierea dorsală a acesteia sugerează invaziamediaștinală; tusea indică apariția unei fistule esotraheo-bronșice sau a pneumoniei de aspirație; disfonia se asociază cu afectarea nervului laringian recurent, iar durerile osoase cu prezența metastazelor osoase. Examenul fizic poate evidenția adeiopatii latero-cervicale sau supracilaviculare, hepatomegalie, csșxie.

III. 2. Examenul radiologie

Examenul radiologic baritat reprezintă metoda inițială de evaluare a oricărui pacient cu disfagie. El poate releva anomalii de contur și motilitate esofagiană datorate; tenozelor sau achalasiei, precum și prezența fistulelor esotraheale/eso-bronșice.

Cancerul esofagian precoce se caracterizează din punct de vedere radiologic printr-un aspect granular al micoasei, prezența de ulcerații unice sau multiple asociate cu mici defecte de umplere.

Cancerul esofagian avansat poate avea aspect polipoid, infiltrativ sau ulcerat erau se poate prezenta printr-un aspect radiologic combinat al acestor tipuri de leziuni (Figura 1).

Figura 1. Aspect **r** radiologic de (colecția Dr. G. Gotddiș)
tumoare polipoidă la nivelul e esofagului abdominal



Figura 2 Aspect radiologic de stenoză excentrică în treimea medie a esofagului (colecția Dr. G. Goadiș)

În diagnosticul cancerului esofagian, examenul radiologic standard tinde a fi din ce în ce mai mult dislocat de endoscopia digestivă superioară, acolo unde aceasta este disponibilă; examenul radiologic rămâne destinat unor cazuri selecționate (stenoze maligne care nu pot fi depășite endoscopic, fistule eso-bronșice sau eso-traheale) (Figura 2).

Tomografia computerizată (îi) este eficientă pentru detecția metastazelor parenchimatoase, atunci când acestea au dimensiuni de peste 5 - 10 mm. Acuratețea TC pentru detecția metastazelor hepatice este de peste 94%. Extensia tumorală în țesuturile periesofagiene este detectată cu acuratețe superioară în localizările medio-esofagiene (Figura 3) comparativ cu localizările cervicale și la nivelul esofagului inferior. Detecția metastazelor ganglionare este mai puțin eficientă, îndeosebi la nivel mediastinal. Rezonanța magnetică nucleară are un cost crescut și e lipsită de superioritate în detecția metastazelor hepatic sau invaziei mediastinale.

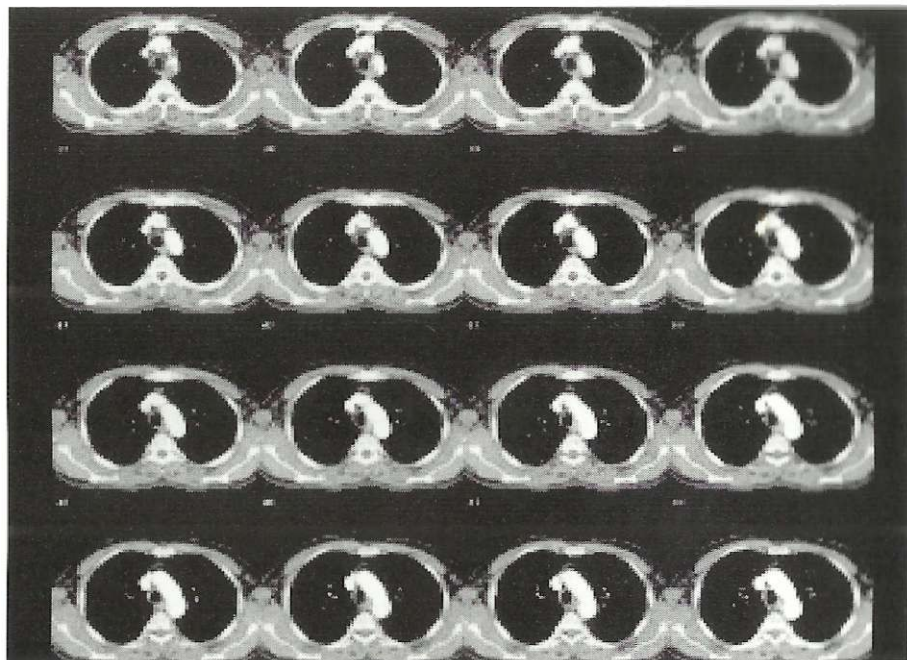


Figura 3. Aspect computer tomografie (CT) de cancer esofagian invaziv în aortă
(colecția Prof. Dr. Ș. Georgescu)

III. 3. Endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie. Ecoendoscopia

Endoscopia este metoda preferată de diagnostic a cancerului esofagian precoce sau avansat. Examenul endoscopic poate evidenția leziuni polipoid-vegetante, ulcerate, infiltrativ-stenozante sau combinații ale acestora (Figura 4 A, B, C). Metoda permite prelevarea de biopsii țintite din leziunile detectate endoscopic (Figura 5 A, B). În prezența stenozelor care nu pot fi traversate endoscopic, diagnosticul este posibil prin examen citologic (Figura 6) efectuat cu ajutorul periutei de citologie. Pentru diagnosticul cancerului esofagian precoce poate fi utilizată colorația intraviială cu soluție Lugol ce colorează mucoasa esofagiană normală în brun.



Figura 4 (A, b, C). Aspect endoscopic de tumoare esofagiană polipoidă (4A), tumoare esofagiană ulcerată în prezența varicelor esofagiene (4B) și stenoză esofagiană prin tumoare infiltrativ-ulcerată asociată unei stenoze post-caustice de lungă durată (4C)



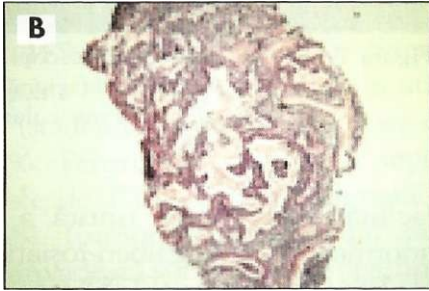
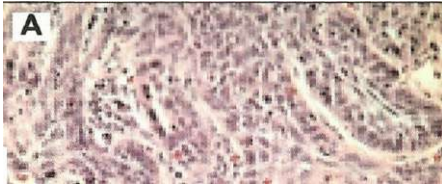


Figura 5A și 5B. Aspect histologic de carcinom eidermoid (5A) și adenocarcinom (5B) esofagian (HEx20) (colecția Dr.: G. Becheanu și M. Dumbravă)

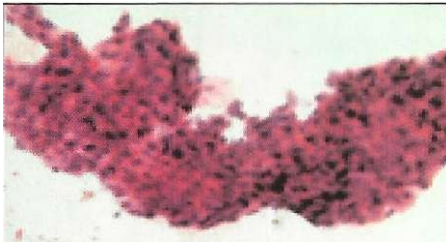


Figura 6A și 6B. Aspectul endoscopic (6A) și citologie esofagiană malignă (6B) prelevată cu periuța de citologie în cursul endoscopiei digestive superioare (colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

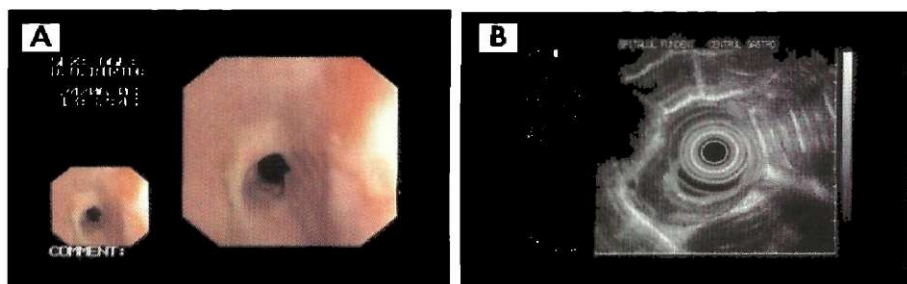


Figura 7A și 7B. Aspect endoscopic (7 A) și ecoendoscopic (EUS) (7B) de tumoare esofagiană stenozantă postrad io terapie, cu afectarea muscularis propria (T2)

facilitând prelevarea țintită a biopsiilor din ariile de mucoasă anormal colorată (galben-roșiatic).

Ecoendoscopia (EUS) este considerată cea mai bună metodă pentru stadializarea invaziei tumorale (T din clasificarea TNM) și este mai puțin fidelă pentru stadializarea afectării ganglionare (N din clasificarea TNM) (Figura 7). Acuratețea globală pentru stadiul T este de 75 - 85%, iar pentru stadiul N de 65 - 75%. Acuratețea cea mai bună se înregistrează în cazul stadiilor T3 și T4 și cea mai redusă în cazul stadiului T2. Biopsia cu ac fin în adenopatiile cu caracteristici maligne EUS crește acuratețea stadializării N.

III Stadializarea cancerului esofagian

Stabilirea atitudinii terapeutice în cancerul esofagian necesită evaluarea extensiei loco-regionale a tumorii și prezenței metastazelor la distanță utilizând sistemul de stadializare TNM. Stadializarea cancerului esofagian se realizează prin TC toracică și abdominală și EUS. TC reprezintă metoda inițială de stadializare; în absența metastazelor la examenul tomografie, este indicată efectuarea EUS pentru stabilirea profunzimii invaziei tumorale în peietele esofagian și detecția metastazelor ganglionare locoregionale în limfoganglionii toracici (traheali) sau abdominali (celiaci).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union

International Contre le Cancer (UICC) au stabilit stadializarea caicinomului esofagian prezentată în Tabelul”.

Speranța de viață în cancerul esofagian avansat simptomatic este de aproximativ 9 luni. În acest stadiu se prezintă aproximativ 50% dintre pacienți; ei sunt destinați tratamentului paliativ. Din resrul de 50% cu indicație chirurgicală, numai 2/3 beneficiază de intervenție chirurgicală curativă. Supraviețuirea globală la 1 și 5 an, în aceste condiții, este de 18% și, respectiv, 5%. Supraviețuirea este dependentă de stadiu. Rata supraviețuirii pentru pacienții în stadiile I, II, II și IV (stadializați postoperatoriu) este de 60%), 31%, 20% și, respectiv, 4%. Pentru stadiile și I, supraviețuirea la 5 ani postoperatoriu este de 100% (tumoarea limitată la mucoasă, fără adenopatii), 85% (tumoarea submucosală, fără admopatii) și 40% (tumorile care invadează submucoasa și prezintă adenopatii).

IV Screening și supraviețuire în cancerul esofagian.
Diagnosticul cancerului esofagian precoce

Sceeningul în masă al cancerului scuamos esofagian este justificați numai în regiunile cu incidență crescută (peste 100 de cazuri

Tabelul”. Stadializarea TNM a cancerului esofagian
2002

Tumoarea primitivă

(T)

Adenopatii regionale

(N) *

Metastaze la distanță (M)

Stadiu

Tx Tumoarea primară mu Nx poate fi evaluată TO Nu există evidența NO

tumorii primare Tis care în om in situ NI TI
Tumoarea invadează lamina propria (Tlm) sau submucoasa (Tlsnti) T2 Tumoarea invadează muscularis propria-i T3
Tumoarea invadează adventicea T4 Tumoarea invadează structurile adiacente

Ganglionii regionali nu pot fi evaluați Fără metastaze ganglionare regionale Prezența metastazelor ganglionare regionale

Mx Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată MO Fără metastaze la distanță MI Prezența metastazelor la distanță

Stadiul O: TisNOMO Stadiul I: TINOMO Stadiul IIA: T₂NOM0; T₃NOM0 Stadiul IIB: TINIMO; T₂NIMO Stadiul III: T₃NIMO; T₄ oricare NMO Stadiul IV: oricarei oricareNML

— Pentru esofagul cervical, ganglionii cervicali (inclusiv ganglionii supraclaviculari) sunt considerați regionali; pentru esofagul toracic, ganglionii mediastinali și perigastrici (excluzând ganglionii celiaci) sunt considerați regionali

Esofagul cervical reprezintă segmentul esofagian care începe la marginea inferioară a cartilajului cricoid și se termină la nivelul aperturii toracice superioare (aproximativ 18 cm de la arcada dentară superioară)

Esofagul toracic cuprinde 3 segmente: segmentul toracic superior care se extinde de la apertura toracică superioară până la bifurcația traheală (24 cm de la arcada dentară); segmentul toracic mediu reprezintă jumătatea proximală a segmentului cuprins între bifurcația traheală și joncțiunea eso-gastrică (limita inferioară situată la aproximativ 32 cm de la arcada dentară); segmentul toracic inferior se întinde pe aproximativ 8 cm lungime, reprezentând jumătatea distală a segmentului cuprins între bifurcația traheală și joncțiunea eso-gastrică (limita inferioară situată la aproximativ 40 cm de la arcada dentară). Pentru clasificarea pNO este necesară examinarea histologică a piesei de limfadenectomie mediastinală care să cuprindă cel puțin 6 limfoganglioni.

Metastazele la distanță pentru tumorile esofagiene inferioare se subclasifică în: M_{1a} metastaze în ganglionii limfatici celiaci M_{1b} alte metastaze la distanță Metastazele la distanță pentru tumorile esofagiene superioare se subclasifică în: M_{1a} metastaze în ganglionii limfatici

cervicali Mlb alte metastaze la distanță Această subclasificare nu se aplică tumorilor esofagului mediu.

100.000 loc) din nordul Chinei și Iranului, India și se efectuează prin examen citologic. În celelalte arii geografice, este indicată numai supravegherea endoscopică individuală a subiecților cu risc crescut pentru cancerul esofagian. Principalele condiții cu risc crescut pentru carcinomul scuamos esofagian sunt: fumatul a peste 25 de țigări pe zi, asocierea dintre consumul de alcool și fumat, achalasia cu evoluție îndelungată (peste 2 decade), tilosis, cancere ale regiunii capului și gâtului, stenozele post-caustice după 4 decade de la ingesta de substanță caustică. Nu există o metodologie standardizată de supraveghere cost-eficientă a acestor pacienți pentru riscul apariției cancerului scuamos esofagian, strategia recomandată constând în examinarea endoscopică periodică pe criterii individuale.

Pacienții cu esofag Barrett necesită supraveghere endoscopică și endobi optică la intervale adecvate, în raport cu prezența și gradul displaziei. Supravegherea esofagului Barrett este justificată de caracterul premalign al afecțiunii pentru adenocarcinomul esofagian. Adenocarcinomul esofagian se dezvoltă prin intermediul secvenței metapbxyzje intestirudă-displazie-aderic Hxtrem. Obiectivul supravegherii endoscopic-endobi optice a esofagului Barrett constă în detecția displaziei ca leziune premalignă sau a adenocarcinomului esofagian în stadii precoc, asociat cu o rată de supraviețuire crescută. Disphizui reprezintă o modificare citologică și arhitecturală fundamentală a epiteliului esofagian, cu caracter benign, apărută pe fondul metaplaziei intestinale. Ea poate progresa de la ușoară la severă, apoi la adenocarcinom esofagian. Gradarea displaziei esofagiene este derivată din sistemul propus pentru rectocolita ulcero-hemoragică (Tabelul III).

Deoarece displazia este o modificare focală, se recomandă prelevarea de biopsii multiple circumferențial din 4 cadrane la fiecare 2 cm, pe toată lungimea esofagului

Barrett, precum și din ariile ulcerate, nodulare sau stenozate. Intervalele la care se recomandă efectuarea endoscopiei cu endobiopsii variază în raport cu gradul displaziei (Tabelul IV). Alți markeri asociați cu transformarea malignă a esofagului Barrett sunt aneuploidia și

Tabelul III, Clasificarea displaziei asociate esofagului Barrett

Negati	Absența displaziei
Nedefi	Modificări epiteliale nedefinite
Pozitivă	
blândă	Nuclei măriți, hipercromatici, care își menfin localizarea bazală celulară; arhitectura criptelor glandulare nemodificată
severă	Nuclei măriți, hipercromatici situați în poziții variate către polul apical celular (pseudostratificare); remanierea arhitecturii glandulare

Tabelul IV. Urmărirea (supravegherea) esofagului Barrett în raport cu gardul displaziei. Modificat după Sampliner RE, 2000

Negativă	Endoscopie-endobiopsii la 3 ani
(absența displaziei	Interval
la biosii sistematice efectuate la 2 endoscopii anuale consecutive)	
Displazie blândă	Endoscopie-endobiopsie anual
Displazie severă	Confirmarea rezultatului de către Un alt anatomopatolog
	Endoscopie-endobiopsii

sistematice la 3 luni interval (displazie focală) rezecție chirurgicală sau ablație endoscopică (displazie multifocală)

Imunohistochimia pozitivă pentru antigenul p53, dar aceste teste au sensibilitate limitată și nu sunt utilizate de rutină în practică.

V. Principii terapeutice

Tratamentul cancerului esofagian este dictat de raportul risc/ beneficiu, de preferința pacientului și experiența centrului de tratament. Terapia diferențiată pe stadii reprezintă o abordare rațională, atât în scop curativ, cât și în scop paliativ.

Pacienții cu cancer esofagian precoce (stadiile 0, I) sunt, de regulă, curabili numai prin tratament chirurgical. Rezecția și ablația endoscopică au, de asemenea, caracter curativ în stadiile și I.

Pacienții cu cancer esofagian avansat (stadiile II și III)

beneficiază de tratament chirurgical (II A) sau un regim terapeutic combinat ce cuprinde tratamentul chirurgical, precedat de radioși chimioterapie sau numai radio-chimioterapie (stadiul " B). Pacienții cu cancer esofagian în stadiul III pot beneficia de rezecție chirurgicală precedată de radio-chimioterapie sau numai radiochimioterapie (T3), iar pacienții cu tumori în stadiul T4 au indicație de radio-chimioterapie.

Pacienții cu cancer esofagian metastatic (stadiul IV) nu beneficiază de tratament chirurgical; pot fi utilizate, în scop paliativ, radio-chimioterapia și tratamentul endoscopic.

Tratamentul chirurgical reprezintă metoda terapeutică majoră în cancerul esofagian. În centrele dedicate terapiei chirurgicale a cancerului esofagian, mortalitatea operatorie este de aproximativ 7 - 10%. Procedurile chirurgicale variază atât în ceea ce privește rezecția tumorală, cât și în ceea ce privește reconstrucția tractului digestiv. Alegerea procedurii depinde de variați factori incluzând condiția preoperatorie a pacientului, stadializarea pre și intraoperatorie, localizarea tumorii,

experiența și preferința chirurgului. Astfel, rezecția esofagiană poate fi efectuată prin abord transtoracic, toraco-abdominal sau transhiatal, iar refacerea continuității digestive se realizează prin anastomoză esogastrică intra sau extra-toracică sau prin interpoziție de intestin, cel mai frecvent colon. Extensia proximală a rezecției trebuie să fie localizată cu cel puțin 10 cm deasupra marginii superioare a tumorii vizibile endoscopic și cu minimum 5 cm sub limita distală a acesteia (pentru carcinomul scuamos). În adenocarcinomul esofagian rezecția trebuie să includă și rezecția gastrică minimum 5 cm distal de limita inferioară a tumorii.

Deși rezecția chirurgicală esofagiană reprezintă terapia standard în carcinomul esofagian, având în vedere morbiditatea și mortalitatea crescută asociată terapiei chirurgicale, carcinomul localizat la mucoasă poate beneficia de rezecție endoscopică mucosală.

Cancerul esofagian (atât carcinomul scuamos, cât și adenocarcinomul) este sensibil la radioterapia externă. Radioterapia este indicată pacienților cu invazie loco-regională avansată sau metastaze la distanță, pacienților cu risc chirurgical crescut și vârstnicilor ≥ 75 de ani). Radioterapia este contraindicată pacienților cu fistule esotraheale, mediastinită sau hemoragie digestivă recentă. La majoritatea pacienților, radioterapia determină involuția locală a tumorii, asociată cu grade variate de paliativitate a manifestărilor clinice. Doza și durata tratamentului nu sunt standardizate, iar beneficiul asocierii radioterapiei intraluminală (brachiterapie) nu este documentat. Majoritatea pacienților tind să răspundă la radioterapie, dar răspunsul este de scurtă durată (luni), iar supraviețuirea la 3 ani în boala extinsă loco-regională este $< 10\%$.

Datorită potențialului metastatic al cancerului esofagian, chimioterapia reprezintă o metodă terapeutică eficientă pentru controlul bolii localizate, în asociere cu tratamentul chirurgical și radioterapia. Atât carcinomul scuamos, cât și adenocarcinomul esofagian sunt sensibile la chimioterapie. Cele mai bune rezultate pot fi obținute

prin polichimioterapie; combinația cea mai utilizată este asocierea Cisplatin - 5 Fluorouracil, cu o rată de răspuns obiectiv de 20 - 40%, dar fără impact semnificativ asupra supraviețuirii.

Pacienții cu cancer esofagian în stadii precoce (și I) pot fi tratați exclusiv chirurgical, cu o rată înaltă de curabilitate (100% pentru pacienții în stadiul 0 și 60% pentru pacienții în stadiul I). Nu există o bază rațională pentru asocierea radiosau/și chimioterapiei la tratamentul chirurgical în stadiile și IIA. Pacienții cu cancer esofagian în stadii precoce care refuză intervenția chirurgicală sau prezintă afecțiuni concomitente ce contraindică tratamentul chirurgical beneficiază de tratament curativ endoscopic constând în mucozectomie endoscopică, ablație prin metode termice sau terapie fotodinamică. În aceste cazuri, radio-sau/și chimioterapia asociate ablației endoscopice pot fi utile.

O decizie terapeutică dificilă vizează pacienții în stadii avansate loco-regionale (stadiile II și III). Pentru pacienții în stadiul " și III, caracterizați prin prezența metastazelor ganglionare, rata de curabilitate prin tratament chirurgical singular scade dramatic, la numai aproximativ 10%, concomitent cu o rată a mortalității chirurgicale de aproximativ 7%. Asocierea tratamentului chirurgical cu radio-chimioterapia pare să ofere cea mai mare șansă de curabilitate acestor pacienți. Comparând rata mică a curabilității cu rata înaltă a morbidității, pacienții cu boală locoregională avansată, dar fără metastaze la distanță, cu risc chirurgical acceptabil, pot alege între tratamentul chirurgical singular sau radioși chimioterapia asociată. În prezența riscului chirurgical crescut, este rezonabilă alegerea radio-chimioterapiei. Pentru pacienții cu stare generală alterată, niciuna dintre cele 3 metode nu este indicată, fiind recomandat tratamentul paliativ.

Pentru pacienții cu cancer esofagian metastatic (stadiul IV) tratamentul este paliativ. Tratamentul chirurgical este contraindicat în aceste cazuri; radioși

chimioterapia sunt indicate frecvent în aceste cazuri în scop paliativ și pentru prelungirea supraviețuirii. Paliatia este obținută în 60 - 70% din cazuri.

O varietate de metode endoscopice sunt destinate paliatiei disfagiei maligne și/sau fistulelor eso-traheale, în cazul pacienților cu cancer esofagian avansat. Alegerea metodei paliative variază în raport cu caracteristicile anatomice ale stenozei/fistulei, preferința pacientului și experiența centrului terapeutic. Aceste metode se subclasifică în mecanice, termice și chimice. Metodele mecanice cuprind dilatarea cu sonda cu balon sau bujii din policlorură de vinil și plasarea de proteze acoperite din plastic sau metal expandabile. Metodele termice cuprind electrocauterizarea monoși bipolară, terapia laser NdYAG și coagularea în plasmă de argon. Metodele chimice constau în injectarea de agenți sclerozând (alcool absolut) în masa tumorală.

O modalitate de ablație tumorală având avantajul selectivității, dar dezavantajul unui cost ridicat, este terapia fotodinamică (POT). Un compus fotodinamic (porfimer sodic/Photofrin) injectat sistemic se concentrează preferențial în țesutul tumoral. Selectivitatea crește prin expunerea selectivă a ariei tumorale la lumina roșie laser; aceasta inițiază o reacție fotodinamică a țesutului tumoral fotosensibilizat, soldată cu necroza tumorală.

Concluzii

Carcinomul scuamos esofagian reprezintă unul din cele mai frecvente 10 cancere din lume. Incidența și prevalența acestuia înregistrează variații geografice majore, iar principalii factori de risc sunt reprezentați de fumat și consumul de alcool. Pacienții simptomatici sunt diagnosticați, de regulă, în stadii avansate de boală. Cancerul esofagian precoce este, de regulă, asimptomatic, fiind diagnosticat aproape exclusiv în cadrul programelor de screening sau supraveghere. Diagnosticul de certitudine este fundamentat pe examenul endoscopic și biptic. Stadializarea prin EU ȘI TC sunt necesare pentru

alegerea protocolului terapeutic optim. Este indicat ca tratamentul să fie aplicat în centre specializate. Supraviețuirea globală a pacienților cu carcinom scuamos esofagian este sub 10% la 5 ani de la diagnostic. Alegerea mijloacelor terapeutice (chirurgie, endoscopie, radio-chimioterapie sau asocierea acestora) este dependentă de stadiu.

Adenocarcinomul esofagian cunoaște o creștere remarcabilă a incidenței în Europa de Vest și Statele Unite datorită creșterii frecvenței bolii de reflux gastro-esofagian și sindromului Barrett – principalii factori de risc pentru adenocarcinomul esofagian. Supravegherea pacienților cu esofag Barrett pentru apariția displaziei sau adenocarcinomului este singura modalitate de diagnostic precoce. Intervenția chirurgicală în stadiu precoce este curativă. La pacienții cu displazie severă sau adenocarcinom mucosal, o alternativă terapeutică o reprezintă terapia endoscoپی că, Stadializarea și principiile terapeutice sunt similare cu cele pentru carcinomul scuamos esofagian.

Bibliografie selectiva

1. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2002; 50 (Suppl V): \1 - 23

2. Devault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: L90 - 200

3. Enzinger PC, Mayer RJ. Medical Progress: esophageal cancer. N Engl Med 2003; 349: 2241 - 2252

4. Hashimoto CL, Iriya K, Baba EI, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig în et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer în patients with primary head and neck cancer. Am J Gastroenterol 2005; 100: 275 - 282

5. Inoue H, Rey JF, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. Endoscopy 2001; 33: 75 - 79

6. International Union Against Cancer (UICC):

Gastric cancer. În: TNM classification of malignant tumours. Sobin RH, Wittekind Ch, eds, 2002. New York: Wiley-Liss: 60 - 63

7. Lightdale CJ. Esophageal cancer (Practice guidelines). Am J Gastroenterol 1999; 94: 20 - 29

8. Pech O, May A, Gossner L, Eli C. Adenocarcinoma of the esophagus. În: Gastrointestinal and liver tumors. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 12 - 21

9. Popescu I, Ionescu M, Ciurea S, Stănescu C, Gheorghe C, Anghel R, Croitoru A. Neoadjuvant radiochemotherapy for the treatment of epidermoid oesophageal carcinoma: preliminary results on 15 patients. Chirurgia 2003; 98 (6): 499 - 508

10. Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888 - 1895

11. Spechler SJ. Squamous cell carcinoma of the esophagus. În: Gastrointestinal and liver tumors. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 1-11

12. Zuccaro G, Jr. Tumors of the esophagus. În: The esophagus. Castell DO, Richter JE, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 275 - 289

13. Whittington R, Coia LR, Haller DG, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 593 - 596

14. Wong A, Fitzgerald RC. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1-10

Cancerul gastric

I. Epidemiologie

Deoarece peste 95% din tumorile gastrice maligne sunt adenocarcinoame, termenul de cancer gastric este

atribuit, uzual, acestui tip histologic.

Cu 750.000 de cazuri noi diagnosticate anual și 650.000 de decese înregistrate anual pe glob, cancerul gastric reprezintă 9.9% din totalul cancerelor nou diagnosticate în lume și cea a doua cauză de deces prin cancer în lume, după cancerul pulmonar.

Cancerul gastric se caracterizează printr-o amplă variabilitate geografică, descriindu-se arii cu mortalitate crescută (Japonia, cu peste 39 decese/100.000 loc/an; țări din America Latină: Costa Rica, Chile; țările din fosta Uniune Sovietică; China) și arii cu mortalitate scăzută (Africa, India, Asia de Sud-Est, Europa de Vest și America de Nord unde rata mortalității este 5.7 decese/100.000 loc/an). Variația incidenței între aceste arii este de până la 10 ori.

Deși există o tendință de scădere a mortalității prin cancer gastric în Europa în ultimii 20 de ani, el ocupă totuși locul al treilea, după cancerul pulmonar și colorectal, cu 137 900 decese estimate în 2004 (8.1% din decesele prin cancer). În România, rata mortalității prin cancer gastric este de 2 ori mai mare decât în țările Uniunii Europene, cu 16.67 decese/100.000 loc/an pentru bărbați și 6.08 decese/100.000 loc/an pentru femei (10.8% din decesele prin cancer). În prezent se constată o creștere a incidenței cancerului gastric proximal (cardie) față de cel distal.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Principalii factori etiopatogenici pentru cancerul gastric sunt reprezentați de *Helicobacter pylori* (HP) - declarat de către OMS carcinogen de ordinul I pentru cancerul gastric, dietă (alimente conservate prin sărare, uscare, afumare, dieta bogată în nitriți și nitrați și săracă în vegetale, vitamina C, - caroteni) și factori ereditari (istoricul familial pozitiv pentru rudele de gradul I crește riscul pentru dezvoltarea cancerului gastric de aproximativ 3 ori) (Tabelul I).

HP este responsabil de 75% din toate cancerele gastrice non-cardiale. Riscul pentru dezvoltarea cancerului

gastric este de aproximativ 6 ori mai mare la pacienții HP-pozitivi Cag A-pozitivi comparativ cu pacienții HP-pozitivi Cag A-negativi; riscul crește de aproximativ 9 ori la pacienții cu infecție HP mai veche de 15 ani. Mecanismul principal pentru carcinogeneza gastrică în

Tabelul I. Factori de risc pentru cancerul gastric

Infecția cu *Helicobacter pylori*

Dieta bogată în alimente sărate, murate, uscate, afumate și săracă în fructe și legume proaspete

Factori ereditari: cancerul colorectal ereditar non-polipozic; rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric; grup sanguin A

Condiții premaligne: displazia; gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală; anemia Biermer; polipii gastrici adenomatoși; ulcerul gastric; stomacul rezecat; boala Menetrier

Tratamentul de prima linie

IPP* x 2/zi - l-Claritromicina 500 mg x 2/zi
4Amoxicilina lg x 2/zi sau Metronidazol 500 mg x2/zi,
minimum 7 zile

În caz de eșec

Tratamentul de a doua linie

IPP x 2/zi + bismut subsalicilat/subcitrăt 120 mg x
4/zi + Metronidazol 500 mg x 3/zi plus Tetraciclină 500 mg
x 4/zi pentru minimum 7 zile

IPP = inhibitori de pompa de protoni: Esomeprazol 20 mg x 2/zi, Lansoprazol 30 mg x 2/zi, Omeprazol 20 mg x 2 /zi, Pantoprazol 40 mg x 2/și, Rabeprazol 20 mg x 2/i

Figura 1. Regimul terapeutic recomandat pentru eradicarea HP după Consensusul European y bälfertheiner P et al., 2002

prezenta infecției HP este apoptoza indusă de tulpinile virulente, Cag A-pozitive, ce determină atrofia glandelor gastrice, metaplazie intestinală, displazie și, ulterior, apariția carcinomului gastric.

Indicațiile eradicării infecției HP sunt: ulcerul activ sau inactiv, gastrita atrofică, stomacul rezecat și rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric. Regimul

terapeutic constă în una dintre schemele aprobate în cadrul Consensului European de la Maastricht (Figura 1).

Se descriu, de asemenea, o serie de factori și condiții asociate cu un risc crescut pentru dezvoltarea cancerului gastric: gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală, anemia Biermer, polipii adenomatoși gastrici, ulcerul gastric, stomacul rezecat, boala Menetrier și displazia gastrică. În cazul acestor grupuri populaționale se recomandă supravegherea endoscopic-endobiopică pentru depistarea precoce a cancerului gastric.

III* Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul cancerului gastric este fundamentat pe 1) anamneză și examen clinic, 2) examen radiologic și 3) endoscopie digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie. Endoscopia digestivă cu prelevare de biopsii reprezintă metoda de certitudine pentru diagnosticul cancerului gastric.

În raport cu invazia parietală și prezența metastazelor, cancerul gastric se subclasifică în cancer gastric precoce și avansat; cele 2 forme diferă din punct de vedere terapeutic și prognostic. Cancerul gastric precoce interesează mucoasa, cu/fără afectarea submucoasei și a limfoganglionilor loco-regionali. Cancerul gastric avansat reprezintă cancerul gastric care depășește submucoasa; el se asociază în proporție crescută cu prezența metastazelor loco-regionale și la distanță.

Din punct de vedere histologic, cea mai utilă clasificare a cancerului gastric este cea propusă de Lauren, în 2 forme: intestinală și difuză (Figura 2 și B). Această clasificare are drept criteriu aspectul histologic arhitectural al tumorii; între cele 2 tipuri există diferențe epidemiologice, morfologice, etiopatogenice și prognostice (Thelwel).

III.1. anamneză și examenul clinic

Cancerul gastric precoce este, în aproximativ 80% din cazuri, asimptomatic, fapt demonstrat în cadrul programelor de screening în masă pentru depistarea precoce a cancerului gastric. Atunci când

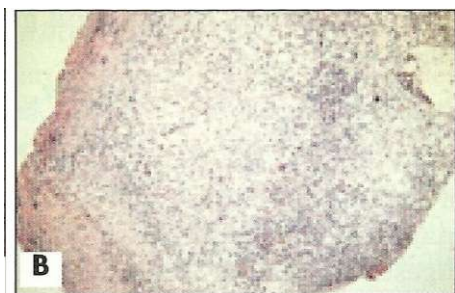


Figura A și 2 b. Aspect histologic de adenocarcinom gastric formă intestinală ((ZA) și difuză (2B) (HEx20) (colecția jr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

Tabelul". Clasificarea histologică a cancerului gastric (Lauren) După Elder JB, 1995

Criteriu	Tipul intestinal	Tipul difuz
Grad de diferențiere	bine diferențiat (formare glande)	nediferențiat (celule maligne deizolate, solitar sau în cuiburi)
Asocierea cu metaplazia intestinală	da	nu
Aspect macroscopic	bine circumscris (polipoid ulcerat)	marginii indistincte (linita sauplastică)
Diseminare	precoce hepatic	precoce peritoneal
Epidemiologie	este întâlnit frecvent în ariile cu incidență crescută, la sexul masculin și la vârstnici	este întâlnit cu frecvență egală atât în ariile cu incidență crescută, cât și în ariile cu incidență redusă, e mai

frecvent la tineri și la sexul feminin			
Prognostic	mai decât difuz	în tipul	Infaut

există simptome, acestea sunt, de regulă, de tip dispeptic. Diagnosticul de cancer gastric precoce este rar în afara programelor de supraveghere destinate grupurilor cu risc crescut. Diagnosticul cancerului gastric precoce se bazează pe o rată crescută de suspiciune în cazul pacienților peste 40 de ani cu sindrom dispeptic. În cancerul gastric precoce, examenul obiectiv este negativ

În cancerul gastric avansat, semnele și simptomele clinice sunt prezente la peste 90% dintre pacienți. Manifestările clinice pot fi sistematizate în 1) manifestări sugestive perii eu îi afecțiune a tubului digestiv superior (sindrom dispeptic); J) manifestări sugerând o anumită topografie la nivelul tubului digestiv superior; 3) manifestări datorate complicațiilor; 4) sân droame paraneoplazice; 5) semne generale nespecifice.

1. Manifestări sugestive pentru o afecțiune care interesează tubul digestiv superior

Durerea este, de obicei, primul simptom. Ea se asociază în momentul prezentării cu scădere ponderală. Durerea este mai frecventă în cancerul gastric localizat la nivelul corpului gastric sau în cel situat pe mica curbură, cancerul gastric localizat pe marea curbură fiind, în general, silențios. Durerea poate fi acută sau cronică și este întâlnită în 70% din cazuri. Durerea epigastrică poate fi de tip ulceros (la 25% dintre pacienți), mai ales în cazul tumorilor ulcerate, sau poate fi descrisă ca „jenă/disconfort”, „arsură” sau senzație de „plenitudine epigastrică”. La cei mai mulți dintre pacienți, durerea apare imediat după masă, de obicei zilnic și după fiecare masă și nu este ameliorată de alimentație sau antiacide. Pacientul se simte mai bine a jeun. Durerea intensă, cu

iradiere posterioară, poate indica penetrarea în pancreas.

2. Manifestări sugerând o anumită topografie la nivel gastric Disfagia reprezintă deglutiția dificilă. Poate fi primul simptom în cancerul gastric proximal care infiltrază cardia. Vărsăturile alimentare repetate, zilnice, cu alimente nedigerate, apar tardiv în cancerul gastric antral obstructiv. Sațietatea precoce este un simptom rar și neglijat; se datorează lipsei de distensibilitate a peretelui gastric și caracterizează formele difuz infiltrative (linita plastică).

3. Manifestări datorate complicațiilor sau metastazelor Hemoragia digestivă superioară poate fi prezentă sub formă de melenă (frecvent) sau hematemeză (10 - 15% din cazuri), rareori severă. Perforația, determinând peritonită și abdomen acut, se produce rareori și poate simula ulcerul perforat. Extensia la colonul transvers poate determina o fistulă gastro-colică manifestată prin vărsături cu caracter fecaloid sau apariția alimentelor recent ingerate în scaun. IS/metastazele cancerului gastric pot determina hepatomegalie, asociată frecvent cu icter, distensie abdominală datorată ascitei prin metastaze peritoneale, splenomegalie prin invazia axului splenoportal și hipertensiune porta la semeniiaia, masă tumorală palpabilă în fundul de sac Douglas (semn IMunu i) prin diseminarea peritoneală a tumorii, metastaze ganglionare cum sunt adenopatia supraclaviculară stângă (semnul Virchow) și axilară anterioară stângă (Irish's node), infiltrare ombilicală (Sisier Joseph's nodule), epididimală sau testiculară, metastaze ovariene, de obicei bilaterale (tumoare Kruckenberg), metastaze la nivelul SNC (diseminarea cancerului gastric reprezintă cea mai frecventă cauză de metastaze meningeale), metastaze pleuro-pulmonare manifestate prin tuse, expectorație hemoptoică și revărsat pleural.

4. Sindroamele paraneoplazice

Pot preceda uneori detecția tumorii gastrice. Au fost descrise: tromboflebita recurentă (sindrom Trousseau), acanthosis nigricans, dermatomiozite, cheratoza verucoasă

și pruriginoasă brusc instalată (semnul Leser-Trelat), osteoartropatia, sindromul nefrotic, neuropatie senzitivă și/sau motorie, ataxie și manifestări psihice (tulburări comportamentale, tulburări de memorie, stări confuzive).

5. Semne generale nespecifice

Anorexia este un simptom comun în cancerul gastric avansat. Anorexia selectivă pentru carne este sugestivă pentru diagnosticul de cancer gastric, deși poate fi întâlnită și în alte cancere ale tractului gastrointestinal. Scăderea ponderală se corelează semnificativ cu durata de supraviețuire; 80% din pacienții cu cancer gastric avansat au o scădere ponderală de peste 10% din greutatea ideală. Febra apare în stadii terminale prin necroza tumorii primitive sau a metastazelor. Paloarea are ca substrat anemia cu multiple mecanisme (hemoragie digestivă acută/cronică, gastrită atrofică cu anemie Biermer, metastaze interesând măduva hematogenă, hemoliza). În cancerul gastric avansat, îndeosebi în localizările antrale, poate fi detectată o masă tumorală palpabilă în epigastriu (în aproximativ 30% din cazuri).

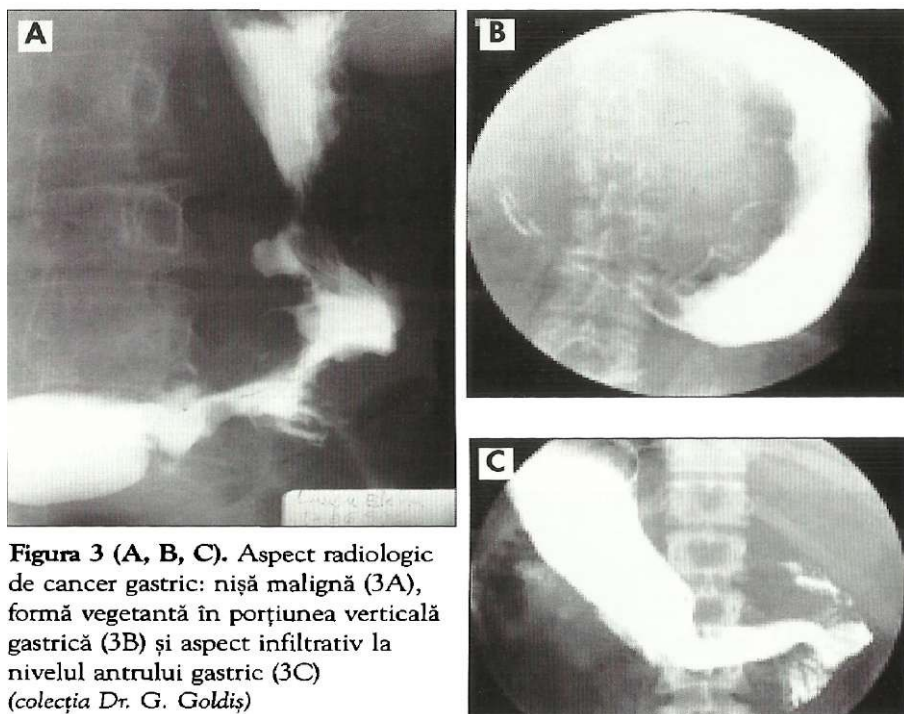


Figura 3 (A, B, C). Aspect radiologic de cancer gastric: nișă malignă (3A), formă vegetantă în porțiunea verticală gastrică (3B) și aspect infiltrativ la nivelul antrului gastric (3C)
(colecția Dr. G. Goldiș)

III.2. Examenul radiologic

Identificarea radiologică a cancerului gastric precoce necesită tehnici speciale de compresie și examinare cu dublu contrast prin care se pot pune în evidență tumori cu diametrul de 5 - 10 mm în 75% din cazuri. Cancerul gastric avansat se poate prezenta ca o masă polipoidă gastrică, ulcer! ulceratie, de obicei situată în interiorul unei mase lezionale, sau ca proces infiltrativ parietal (Figura 3 A, B, C).

III. 3. Endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii/citologie

Orice modificare radiologică sugestivă pentru cancer gastric impune examenul endoscopic și biptic. Pentru o probabilitate

Cancerul gastric



Figura 4. Aspect endoscopic de cancer gastric ulcerat
Figura 5. Aspect endoscopic de cancer gastric infiltrativ

(nișă malignă) (porțiunea orizontală, fața posterioară a marea curbură)



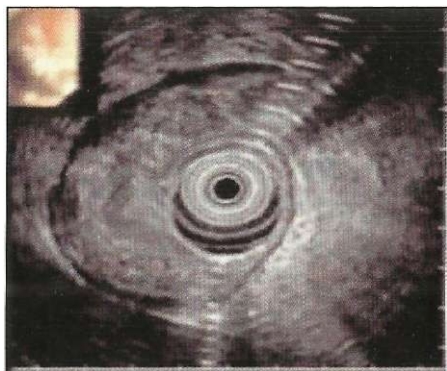
Figura 6A și 6B. Aspect polipoid-vegetant de cancer gastric (6A)

și vegetant-ulcerat și infiltrativ stenozant de cancer gastric an trai (6B)

maximă a diagnosticului de cancer se recomandă prelevarea a 4 - 8 fragmente mucosale din marginile leziunilor de tip ulceros în timpul endoscopiei digestive (Figura 4); din leziunile de tip infiltrativ (Figura 5) și exofitic (vegetant) (Figura 6) se recomandă prelevarea a multiple biopsii, sediul acestora fiind mai puțin importan,

Citologia endoscopică se poate efectua înainte sau după biopsir prin periajul leziunii sau aspirație; ea este utilă îndeosebi în leziunile ulcer-like.

Figura 7. Aspect ecoendoscopic (EUS) de cancer gastric infiltrativ recidivant după rezecția gastrică, ce afectează porțiunea verticală gastrică, până la nivelul muscularei proprii (T2)



III.4. Stadializarea cancerului gastric

Sistemul TNM pentru stadializarea cancerului gastric, revizuit în 2002, permite planificarea strategiei terapeutice în raport cu extensia afecțiunii. Metodele care permit stadializarea sunt ecoendoscopia (destinată evaluării extensiei loco-regionale și adenopatiilor) (Figura 7) și tomografia computerizată (destinată evaluării metastazelor la distanță).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union International Contre le Cancer (UICC) au revizuit în 2002 sistemul de stadializare (Tabelul III). Netratat, cancerul gastric are o speranță de viață medie de 4 - 6 luni în prezența metastazelor hepatice și 4 - 6 săptămâni în prezența carcinomatozei peritoneale. La pacienții care beneficiază de rezecție gastrică, supraviețuirea la 5 ani în studiile europene este de 86% în stadiul IA, 72% în stadiul IB, 47% în stadiul IIA, 34% în stadiul IIB, 25% în stadiul IIIA și 16% în stadiul IV.

IV. Screening și supraveghere în cancerul gastric.

Diagnosticul cancerului gastric precoce

Metodologia depistării cancerului gastric precoce diferă în raport cu grupul populațional și riscul de dezvoltare a cancerului gastric. Depistarea precoce a cancerului gastric prin aplicarea screening-ului în masă este indicată numai în regiunile cu incidență crescută.

Tabelul III. Stadializarea TNM a cancerului gastric 2002

Tumoarea primitivă (T)	Adenopatii regionale (N) *	Metastaze la distanță (M)	Stadiu
Tx	Nx	Mx	Stadiu O:
Tumoarea primară nu poate fi evaluată	Ganglionii regionali nu pot fi evaluați	Prezența metastazelor	Tis
T0	NO	Fără la distanță	NOMO
Nu există evidența tumorii primare	metastaze ganglionare regionale	nu poate fi evaluată	Stadiu IA:
Tis	NI	MO	TIN
Carcinom in situ	Prezența metastazelor	Fără metastaze	O Mo
(limitat la mucoasă.	ganglionare interesând 1 - 6	la distanță	Stadiu IB:
fără penetrarea	limfoganglioni regionali	MI	TIN
membranei bazale)	N2	Prezența metastazelor	IMO
TI	Prezența metastazelor	la distanță;	T2
Tumoarea invadează mucoasa»	ganglionare interesând	metastazele la distanță	a/b NO MO
cu sau fără	7 - 15	distanță	Stadiu II:
afectarea			TIN
			2MO
			T2
			a/bN I
			MO
			T3N

submucoase	limfoganglioni	ă includ	OM0
T2 Tiimora	regionali	U	Sta
invadează		metastazele	diul IIIA:
musculara	N3 Prezența	gangli	T2
propria	metastazelor	onare	a/bN ₂ MO
sau	ganglionare	care	T ₃ N
subseroasă	interesând	afectează	IM0
T2 a invazia	peste 15	gangli	T ₄ N
musculareii	limfoganglioni	onii	OM0
T2 b	regionali.	] >araaortici.	Sta
invazia			diul IIIB:
subseroasei			
T3	Limfoganglio	Jetropa	T ₃ N
Tumoarea	nii regionali sunt:	ncreatici	₂ MO
penetreează			
seroasa	perigastrici,	U	Sta
(peritoneul	de-a lungul micii	mezenterici	diul IV:
visceral),	și marii		T ₄ N
fără invazia	curburi gastrice.		1, 2, 3MO
structurilor	celiaci		Îl,
adiacente	hepato-duodenali.		2, 3N ₃ MO
T4	precum și		Oric
Tumoarea	ganglionii care		are T.
invadează			
structurile	Însoțesc		oric
adiacente	următoarele		are N.
	artere:		
(splina,	gastrica		Mi
colon	stângă, hepatica		
transvers,	comună,		
ficat.	splenica		
diafragm,			
pancreas.			
perete			
abdominal.			
rinichi,			
suprarenale.			
Intestin			

subțire.			
retroperito			
neu			

Pentru clasificarea PTNM a cancerului gastric este necesară examinarea a cel puțin 5

ganglioni limfatici loco-regionali

(Japonia) și se efectuează prin examen endoscopic și biptic. În celelalte arii geografice este indicată numai supravegherea individuală endoscopică a subiecților cu risc crescut pentru cancer gastric.

Supravegherea aplicată grupurilor populaționale cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric pacienții cu gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală și anemie pernicioasă, adenoame gastrice, ulcer gastric, stomac rezecă pentru o afecțiune

C & neerții digestive benignă sau malignă) se aplică în ariile geografice cu incidență moderată.

IV. 1. Populația asimptomatică cu risc standard

Sub raportul cost/beneficiu, depistarea precoce a cancerului gastric prin aplicarea screeningului în masă este recomandată numai în ariile cu risc crescut de cancer gastric (Japonia). Utilizarea endoscopiei digestive superioare în acest scop în Japonia a condus la o rată de detecție precoce de 40% din cazurile nou diagnosticate de cancer gastric și o rată mare de curabilitate chirurgicală (rata de supraviețuire la 5 ani 89 – 96%).

K2. Populația cu risc crescut

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală și anemia pernicioasă

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală (Figura 8 și B) se asociază cu tipul intestinal de cancer gastric. Datorită

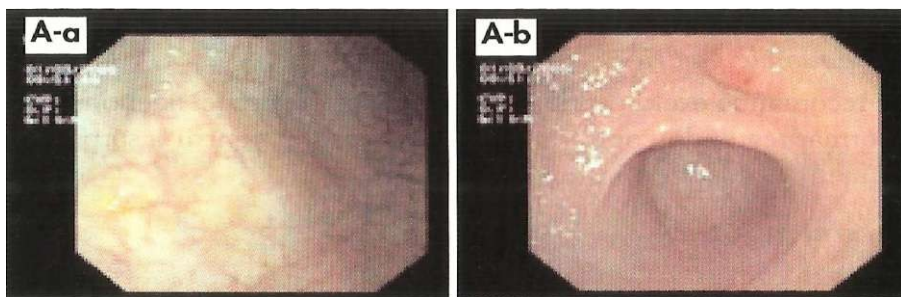
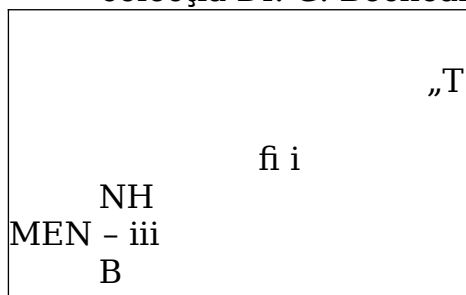


Figura 8 (și B). Aspect endoscopic (8A) (vase bine vizibile în porțiunea verticală gastrică 8A-a și formațiune poltpoidă asociată aspectului endoscopic de gastrita atrofică 8A-b) și histologic (8B) de gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală (HEx20)

colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă



39
e

ancerul gastric

colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă

Figura 9. Displazie gastrică detectată în cursul supravegherii gastritei cronice atrofice cu metaplazie intestinală (HEx20)



frecvenței crescute a gastritei atroifice cu metaplazie intestinală în populație, în 1994, la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Los Angeles, s-a stabilit utilitatea urmăririi periodice a acestor pacienți, îndeosebi în ariile cu incidență crescută și în cazul istoricului familial pozitiv. Deși intervalul de urmărire nu este standardizat, se recomandă efectuarea unei enloscopii digestive superioare la 5 ani interval, cu prelevare standardizată de biopsii multiple pentru detecția displaziei gastrice (Figura 9); detecția displaziei gastrice severe poate impune interven: le chirurgicală.

Adenoamele gastrice

Se recomandă excizia endoscopică a polipilor gastrici adenomatoși și urmărirea endoscopică anuală a pacientului jentru a surprinde recurența sau/și malignizarea (Figura 10 A, B).

Ulcerul gastric

Ulcerul gastric se urmărește endoscopic la 8 și 12 săptămâni de tratament pentru evaluarea cicatrizării (Figura 11 și B), prin prelevare de biopsii multiple (6 - 8 fragmente". Ulcerul gastric confirmat ca benign și cicatrizat la 12 săptămâni de tratament nu necesită urmărire endoscopică. Ulcerul gasxic nevindecat la 12 săptămâni de tratament corect condus (ular gastric refractar) se tratează timp de 8 săptămâni cu inhibitori de pompă de protoni doză maximă sau se supune intervetției chirurgicale. Ulcerul refractar rămas nevindecat după cele 8 săptămâni de

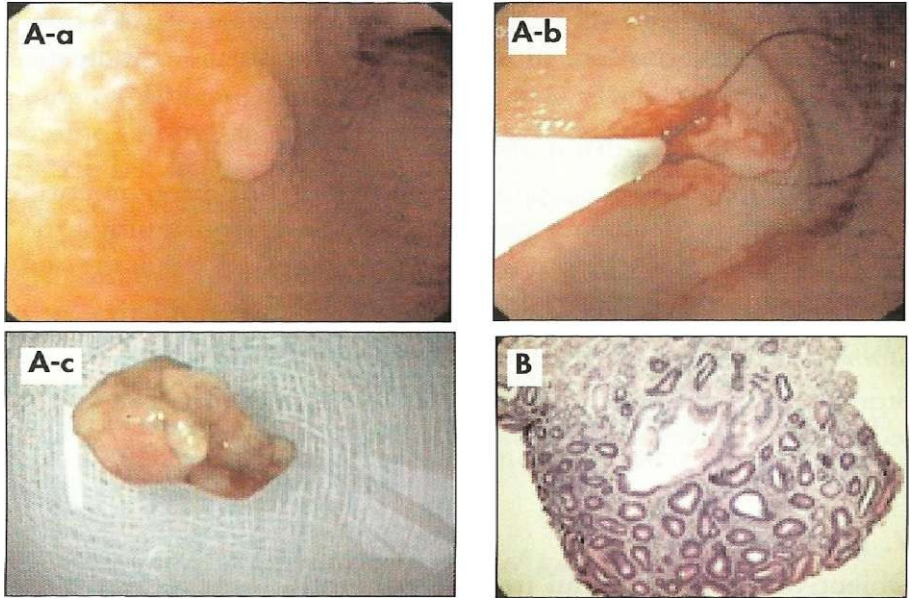


Figura 10 (și B). Polip gastric adenomatos în cursul polipectomiei efectuate după injectaie de adrenalină 1: 10.000 (10 A: a, b, kk) și examenul histopatologic ce relevă structură de polip adenomatos cu displazie moderată (10B)

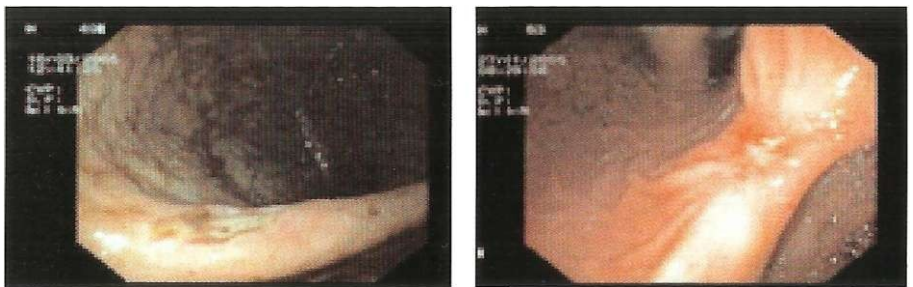


Figura 11 (și B). Aspect endoscopic de ulcer gastric activ situat la nivelul unghiului gastric (11A) și cicatrizat (11R)

tratament are indicație chirurgicală pentru excluderea cert a a net plaziei. Displazia asociată ulcerului

gastric constituie o indicație chirurgicală.

Stomacul rezecat pentru o afecțiune benignă
Necesită urmărire endoscopică după 15 - 20 de ani din momentul rezecției, care se realizează prin prelevare de biopsii multiple de la nivelul gurii de anastomoză destinate detecției displaziei sau carcinomului primitiv de bont gastric.

Stomacul rezecat pentru cancer gastric

Stomacul rezecat pentru cancer gastric necesită urmărire endoscopică și bioptică anuală.

VOincipii terapeutice

Obiectivele tratamentului în cancerul gastric sunt reprezentate de creșterea supraviețuirii prin rezecția curativă a tumorii și/sau creșterea calității vieții prin tratamentul durerii, obstrucției și sângerării digestive.

Metodele terapeutice pentru atingerea acestor obiective sunt chirurgicale, endoscopice și oncologice (chimioși radioterapia). Pentru creșterea supraviețuirii, se recomandă ca tratamentul să fie aplicat în centre cu experiență pentru chirurgia oncologică, în echipă (chirurg, gastroenterolog, oncolog-radioterapeut) și după protocoale standardizate.

Rezecția chirurgicală rămâne principala modalitate terapeutică, atât în scop curativ, cât și paliativ. Extensia rezecției gastrice depinde de localizarea tumorii: tumorile localizate în 1/3 distală sau întru necesită gastrectomie subtotală, în timp ce tumorile localizate în porțiunea mijlocie sau proximală necesită gastrectomie totală. După gastrectomia totală, cea mai indicată reconstrucție este cea prin anastomoză Roux-en-Y. Extensia disecției ganglionare la pacienții cu rezecție cu tentă curativă (margini de rezecție fără celule maligne evidențiate microscopic - Ro) este

„Ancer>ele digestia controversată. Tehnica standard în Japonia și în unele centre din Europa este rezecția chirurgicală radicală cu disecția stației 2 ganglionare (N2) (ganglionii perigastrici, de la nivelul arterei hepatice comune, arterei splenice și arterei gastrice stângi) - așa

numita rezecție D2. În Japonia, rezecția D2 are o mortalitate de 1 - 2%, în timp ce în Europa este de 10%, fără o îmbunătățire evidentă a supraviețuirii.

Chimioterapia este indicată ca terapie adjuvantă la pacienții cu rezecție chirurgicală cu viză curativă și metastaze ganglionare regionale. De asemenea, chimioterapia este indicată la pacienții cu cancer avansat loco-regional și metastazat.

Radioterapia, asociată, de regulă, chimioterapiei este utilă pentru paliatia simptomelor în cancerul gastric cu metastaze osoase.

1. Tratamentul pacienților cu cancer gastric localizat

Acest stadiu al cancerului gastric se caracterizează prin rezecabilitatea tumorii și absența metastazelor la distanță. Aproximativ 1/3 din cazurile de cancer gastric sunt rezecabile cu tentă curativă la momentul prezentării. Tipul intervenției chirurgicale (gastrectomie totală/subtotală) este dictat de mărimea și localizarea tumorii. O limită de securitate oncologică de 5 - 10 cm față de marginile tumorii în momentul rezecției se asociază cu o rată minimă a recurențelor. Limfadenectomia asociată se impune la pacienții cu rezecție ca tentă curativă. Prognosticul post-operator după rezecția curativă este asociat negativ cu profunzimea invaziei parietale, interesarea limfoganglionilor regionali, invazia vasculară și aneuploidia celulelor maligne. Probabilitatea de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu rezecție curativă este de 25% pentru tumorile gastrice distale și sub 10% pentru tumorile proximale.

În tumorile localizate strict la mucoasă se poate efectua rezecția endoscopică mucosală în scop curativ. Indicațiile acestei metode terapeutice sunt: adenocarcinomul gastric bine diferențiat, cu aspect polipoid, sub 10 mm, tipul IIb sau II e, fără ulcer sau cicatrice sau sub 2 cm diametru (tipul Ha) (Figura 12 și 13).

Figura 12. Aspect endoscopic de cancer gastric precoce în timpul rezecizicii endoscopice mucosale

Tipul I

Tipul polipoid Diagnostic diferențial cu polipul benign

Tipul Ia

Tipul superficial-elevat Diagnostic diferențial cu polipul benign plat

Tipul IIb

Tipul superficial plat: modificare de culoare

Tipul IIC

Tipul superficial-deprimat: aspect de ulceratie sau cicatrice retractila

Tipul III

Tipul excavat: aspect de ulcer

Figura 13. Diagrama reprezentând clasificarea endoscopică a cancerului gastric precoce (după Societatea Japoneza pentru Studiul Cancerului Gastric)

(& nee re! e digestive

2. Tratamentul pacienților cu cancer gastric local avansat

În cancerul gastric avansat cu extensie loco-regională, fără metastaze la distanță, conduita terapeutică se decide numai în momentul laparatomiei exploratorii care evaluează extensia tumorii și apreciază rezecabilitatea; astfel, 50 - 60% dintre pacienți sunt nonrezecabili în scop curativ la momentul diagnosticului. La acești pacienți se preferă rezecția (margini de rezecție cu țesut malign restant evidențiat microscopic - R1 sau macroscopic - R2) în locul tehnicilor de by-pass al tumorii. Se poate asocia polichimioterapia.

3. Tratamentul pacienților cu cancer gastric diseminat

În prezența metastazelor la distanță, chirurgia are un rol paliativ, adresându-se complicațiilor: sângerare, obstrucție și durere. Sângerarea și obstrucția proximală pot fi tratate prin metode endoscopice. Iradierea are și ea un rol paliativ, adresându-se tumorilor non-rezecabile, iar supraviețuirea poate fi prelungită dacă se asociază iradierea cu chimioterapia. În 30 - 50% din cazuri, prin

polichimioterapie în tumorile non-rezecabile se poate obține o reducere cu 50% a masei tumorale (răspuns parțial), cu prelungirea supraviețuirii.

Concluzii

Cancerul gastric reprezintă cea de a doua cauză de deces prin cancer în lume, după cancerul pulmonar, cea de a treia cauză în Europa, iar în România frecvența acestuia este considerată medie. Cancerul gastric se dezvoltă, uzual, în prezența inflamației cronice a mucoasei gastrice, care determină în decursul anilor pangastrită, gastrită atrofică cu hipoclorhidrie și metaplazie intestinală. Factorii de risc implicați în carcinogeneza gastrică sunt reprezentați de infecția cu HP tulpini Cag A-pozitive, dieta bogată în alimente sărate și săracă în legume și fructe proaspete și refluxul duodenogastric dezvoltat în condiții particulare. Toți acești factori, în asocieră cu alți factori de mediu și predispoziția genetică, duc la apariția cancerului gastric la populația cu vârstă medie (40 - 50 de

Oostr>ic ani) și la vârstnici. Triada clasică a manifestărilor clinice - durere, anorexie și scădere ponderală - se asociază cu cancerul gastric avansat și are prognostic nefast. Cancerul gastric precoce, frecvent asimptomatic sau minim simptomatic (dispepsie), poate fi diagnosticat în cadrul programelor de screening/supraveghere. Tratamentul curativ este chirurgical, dependent de stadiu, sau endoscopic - în cazul cancerului gastric precoce. Cea mai logică metodă de profilaxie a cancerului gastric implică screeningul infecției HP la subiecții cu sindrom dispeptic și tratamentul indivizilor detectați HP-pozitivi.

Bibliografie selectivă

1. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2002; 50 (Supl V):

1 - 23

2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Guideline): Endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc 2000; 52: 860 - 863

3. Axon ATR, Boyle Pf Riddell RH, et al. Summary of a Working Party on the surveillance of premalignant lesions. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S160-S 168

4. Axon ATR, Dixon MI, Sue-Ling HM. Gastric cancer. În: *Gastrointestinal and liver tumors*. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 37 - 58

5. Blackshaw RJC, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Lewis WG. Open-access gastroscopy is associated with improved outcomes in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1333 - 1337

6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481 - 488

7. Elder JB. Carcinoma of the stomach. În: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*, Philadelphia: WB Saunders Company 1995; 859 - 874

8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DIN. *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancerbase No. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press 2004

9. Gheorghe C, Sporea I, Becheanu G, Gheorghe L. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Rom J Gastroenterol* 2002; 11: 33 - 38

10. Hundahl S, Phillips J, Menk H. The National Cancer Database report on gastric cancer. *Cancer* 2000; 88: 921

11. International Union Against Cancer (UICC): Gastric cancer. În: *TNM classification of malignant tumours*. Sobin RH, Wittekind Ch, eds, 2002. New York: Wiley-Liss: 65 - 68

12. Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15: 338 - 345

13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The

Maastricht 2 - 2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167 - 180

14. Sreedharan A, Clough M, Hemingbrough E, Gatta L, Chalmers DIN, Chalmers DIN, et al. Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori „test and treat” service în reducing open access endoscopy referrals. Eur J Gastroenterol 2004; 16: 981 - 986

15. Yokota T, Ishiyama S, Saitō T, Teshima S, Shimotsuma M, Yamauchi H. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer în Japan. The Lancet Oncology 2003; 4: 423 - 428

Cancerul colorectal

I. Epidemiologie

Cancerul colorectal rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în lume, afectând 1 din 20 de persoane în ariile cu un standard socio-economic crescut (Europa, America de Nord, Australia, Noua Zeelandă). Incidența cancerului colorectal se caracterizează printr-o amplă variabilitate geografică, existând diferențe de aproximativ 3 - 4 ori între ariile cu incidență redusă, sub 10/100.000 loc (Africa, Asia America Latină) și ariile cu incidență crescută, peste 30/100.000 loc (America de Nord, Hawaii, Noua Zeelandă, Australia, Europa vestică).

În 2004, în Europa, au fost estimate 2 886 800 noi cazuri și 1 711.000 decese prin cancer. Cu 376 400 noi cazuri și 203 700 decese, cancerul colorectal reprezintă 13% din toate cazurile de cancer nou diagnosticate în Europa în 2004, 12% din totalitatea deceselor prin cancer și cea de a doua cauză de deces prin cancer (după cancerul pulmonar). Cancerul pulmonar, mamar și colorectal însumează 2/5 din toate cancerurile, iar cancerul pulmonar, gastric, mamar și colorectal este responsabil de aproximativ 1/3 din toate decesele prin cancer în Europa. Diferențiat pe sexe, cancerul

4S

(2T<5? r) cer, ele dtgestn colorectal reprezintă cea de a doua cauză de deces prin cancer în Europa la ambele sexe (după plămân la bărbați și sân la femei). În România,

incidența cancerului colorectal în 2000 a fost de 9.4% (cu 5889 cazuri), iar mortalitatea de 8.9% (cu 3406 cazuri).

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Factorii de risc asociați cu dezvoltarea cancerului colorectal sunt reprezentați de factorii de mediu, vârsta peste 40 de ani, predispoziția genetică, antecedentele personale de adenoame sau carcinoame colorectale și bolile inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolita ulcerohemoragică și boala Crohn) (Tabelul 1).

A. Factorii de mediu

Dieta

Dieta hipercalorică, bogată în grăsimi, proteine și carne roșie și săracă în fibre alimentare, fructe și legume proaspete, vitamine (caroten, tocoferol, acid ascorbic) și micronutrimente (calciu, seleniu) este recunoscută pentru rolul său predispozant asupra carcinogenezei colorectale.

Consumul crescut de lipide și carne predispune la dezvoltarea cancerului colorectal, îndeosebi la nivelul colonului stâng (sigmoid, descendent). În țările cu incidență crescută a cancerului

Tabelul I. Factorii de risc pentru cancerul colorectal

Dieta

Vârsta peste 40 de ani Predispoziția ereditară

Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială
Cancerul colorectal ereditar non-polipozic
Cancerul colorectal familial
Istoricul personal de adenoame / carcinoame colorectale
Bolile inflamatorii intestinale idiopatice

(rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn)

c. neevul color>ectal colorectal, lipidele reprezintă aproximativ 40 - 45% din aportul caloric zilnic, în timp ce în ariile cu incidență scăzută, lipidele reprezintă numai 10 - 15% din kaloriile din dietă. Lipidele din dietă sunt metabolizate de către bacteriile luminale la carcinogeni; ele stimulează, de asemenea, sinteza și profilul acizilor biliari și efectul carcinogenetic al acestor asupra epitelului colonic. Sursa și tipul lipidelor din dietă joacă un rol important „în apariția cancerului colorectal. Astfel,

lipidele saturate (grăsimea din carnea de vacă, porc, uleiul de porumb) se asociază cu incidența crescută a cancerului colorectal, în timp ce lipidele nesaturate (uleiul de pește, uleiul de măsline) se asociază cu reducerea incidenței cancerului colorectal. Datorită efectului anti-proliferativ al uleiului de pește, s-a postulat că aportul de grăsimi marine are un efect chemoprotector în carcinogeneza colorectală. Această ipoteză este contrazisă de faptul că cei mai mari consumatori de grăsimi marine, eschimoșii din Alaska, au și cea mai mare rată de cancer colorectal din lume. Consumul de carne roșie (vită, porc, oaie) se corelează puternic pozitiv cu incidența adenoamelor și carcinomului colorectal, în timp ce consumul de carne albă (pasăre, pește) se asociază cu o incidență scăzută a acestora, probabil datorită compoziției lipidice, proteice și modalităților de procesare diferite (carnea roșie necesită prelucrare termică excesivă, se consumă prăjită, rumenită sau bine făcută, barbecue). Riscul relativ este maxim pentru localizările rectale. Compușii nitrozați, aminele heterociclice rezultate din prelucrarea termică excesivă și deficitul genetic al enzimelor de detoxifiere NAT1 ȘI NAT2 pot explica relația dintre consumul de carne roșie și carcinogeneza colorectală. Dieta hipercalorică și obezitatea reprezintă factori independenți corelați cu incidența cancerului colorectal. Indexul de masa corporală crescut se asociază cu creșterea de aproximativ două ori a riscului de cancer colorectal; riscul este mai mare în cazul sexului masculin și localizărilor colonice. S-a estimat că riscul pentru cancer colonic crește cu 2.3% pentru fiecare 100 kcal/zi în exces. O relație invers proporțională se întâlnește între incidența cancerului colorectal și activitatea fizică.

O

Dieta bogată în fibre alimentare (îndeosebi tărața de grâu), fructe și legume proaspete se asociază cu o incidență scăzută a cancerului colorectal. Fibrele dietetice reprezintă materialul din plante rezistent la digestia enzimatică în tractul digestiv superior, alcătuit dintr-o

mixtură de compuși glucidici (celuloză, hemiceluloză, pectine) și non-glucidici (lignina). Mecanismul prin care fibrele alimentare își exercită rolul protector este incomplet elucidat. Deși a fost postulat rolul unor agenți specifici anti-carcinogenetici (vitamine, minerale, benzil-isotiocianatul – constituent natural al vegetalelor din familia crucifere, compuși organosulfurici din specia *Allium* – usturoi, ceapă, monoterpenele din citrice, fenoli, flavone, tanin, curcumin, glucarați), proprietățile fizico-chimice ale fibrelor alimentare par să reprezinte principalul mecanism de acțiune. Astfel, 1) fibrele dietetice cresc volumul fecal determinând diluția carcinogenilor din lumenul intestinal, 2) accelerează tranzitul intestinal scăzând timpul de contact dintre carcinogeni și epiteliul colonic, 3) reduc nivelul enzimelor bacteriene implicate în activarea carcinogenilor și co-carcinogenilor din dietă, 4) adsorb pe suprafața lor bacterii și carcinogeni, antrenând eliminarea acestora și 5) sunt fermentate de flora fecală determinând un exces de acizi grași cu lanț scurt (lactic, piruvic, butiric) ce scad pH-ul intraluminal și inhibă activitatea carcinogenetică bacteriană. Deși cele mai multe studii epidemiologice observaționale și controlate susțin ipoteza rolului protector al dietelor vegetale, nu este clar dacă acest efect se datorează fibrelor alimentare ca atare sau componentelor vegetale non-fibroase (nutrimente și micronutrimente). Astfel pot fi explicate rezultatele unor studii recente randomizate și controlate în care incidența adenoamelor și carcinoamelor colorectale nu s-a corelat cu aportul de fibre din dietă.

2. Calciul și vitamina D3

Date epidemiologice, clinice și experimentale sugerează că suplimentele de calciu și vitamina D din dietă exercită un efect protector în carcinogeneza colorectală. Calciul inhibă activitatea proliferativă a colonocitelor la subiecții asimptomatici

& neer, u! co color>ectai provenind din familii cu risc crescut de cancer colorectal și la pacienții cu adenoame și carcinoame colorectale în antecedente. Suplimentele orale

de calciu exercită un efect anti-proliferativ asupra colonocitelor prin mecanism direct (activarea receptorului pentru calciu și căii de semnalizare intracelulară dependentă de protein-kinaza C) și indirect (inactivarea unor mitogeni ca acizii grași liberi și acizii biliari prin formare de săpunuri și creșterea excreției fecale a acestora). Efectul chemopreventiv al calciului se corelează cu doza de peste 2000 mg calciu elemental/zi, ceea ce corespunde cu 5 g carbonat de calciu/zi. Metaboliții vitaminei D3 sunt implicați în reglarea proliferării, diferențierii și apoptozei celulare.

3. Alți factori de mediu

Aportul scăzut de seleniu, folați, compuși organo-sulfurici și vitamine antioxidante se corelează cu un risc crescut de cancer colorectal. Seleniul reprezintă un constituent al glutation-peroxidazei și al altor sisteme antioxidative. Persoanele cu nivel redus de antioxidanți prezintă un risc crescut de apariție a neoplasmelor gastrointestinale. Numeroase vitamine (C, A, E, K) sunt creditate cu efect antineoplazic ca urmare a activității lor antioxidative. Administrarea de vitamina A (30.000 UI/zi), vitamina C (1 – 4 g/zi) și vitamina E (400 mg/zi) în cadrul programelor de chemoprevenție a cancerului colorectal la pacienți cu polipoză adenomatoasă familială sau adenoame colorectale în antecedente a determinat regresia adenoamelor colorectale și reducerea ratei de recidivă a polipilor adenomatoși colorectali.

Nivelul crescut de acid folic din dietă se corelează cu riscul scăzut de cancer și adenoame colorectale. Folații și metionina sunt compuși dietetici implicați în procesul de metilarea a ADN. O serie de gene implicate în carcinogeneză (oncogene și gene de supresie tumorală) sunt exprimate inadecvat (activate, respectiv inactivate) ca urmare a hipometilării secvențelor lor regulatorii.

Numeroși alți compuși din dietă au efect antineoplazic specific. Astfel, benzil-isotiocianatul, constituent natural al vegetalelor din

(Să neer ele digestive familia crucifere (varză, napi,

broccoli), folații, tioeterii din specia *Allium* (usturoi, ceapă, praz), terpenele din citrice previn activarea anumitor procarcinogeni. Alte micronutrimente din dietă cum sunt fenolii (greșfrut, cășuni), carotenoizii (morcovi, pepene verde), seleniul și flavonoizii, taninul, curcuminul, glucarații amplifică detoxifierea enzimatică a carcinogenilor și reduc rata proliferării celulare.

B. Vârsta

Riscul dezvoltării cancerului colorectal crește exponențial după vârsta de 40 de ani (peste 90% din pacienții cu cancer colorectal au peste 50 de ani), ca expresie a acumulării unor mutații genetice succesive, dobândite sub acțiunea factorilor de mediu. Se estimează că persoanele peste 50 de ani prezintă un risc de 5% de a dezvolta cancer colorectal până la vârsta de 80 de ani și un risc de 2.5% de a deceda datorită acestuia.

C. Predispoziția genetică

Cancerul colorectal este o afecțiune genetică inițiată de leziuni apărute în genomul unei singure celule colonice. Celula sterm dobândește astfel un avantaj proliferativ față de colonocitele vecine, dând naștere unei clone celulare, adică unei populații de colonocite având purtând aceleași anomalii genetice. Ulterior, carcinogeneza colorectală reprezintă un proces multistadial evolutiv inițiat de mutații interesând gene cu rol critic în controlul proliferării celulare. Consecințele acestor mutații sunt reprezentate fie de activarea proliferării celulare, fie de inhibiția apoptozei, evenimente care conferă clonei celulare afectate avantaje selective de proliferare și supraviețuire în detrimentul celulelor vecine. În cursul expansiunii clonale, celulele achiziționează noi mutații avantajoase care determină etape succesive de selecție celulară. Acumularea unui număr critic de mutații într-un interval de timp determinat, conduce la apariția fenotipului malign. Anomaliile genetice care conduc la dezvoltarea cancerului colorectal pot fi clasificate în trei categorii:

Cd & nee Tul coiorecteai

1. Mutații activatoare interesând proto-oncogenele

(mutații interesând oncogena ras)

2. Mutații inactivatoare interesând genele de supresie tumorală (anti-oncogene) (mutații interesând genele APC și p53).

3. Mutații interesând genele de reparare a erorilor apărute în cursul replicării țanti-mutatoare) (HMSH2, HMLHI, HPMSI, HPMS2, HMSH6).

Anomaliile genetice asociate cu cancerul colorectal permit clasificarea acestuia în: cancer colorectal sporadic (non-ereditar) (aproximativ 75% din totalitatea cancerelor colorectale), în care anomaliile genetice sunt dobândite în cursul vieții, sub acțiunea factorilor de mediu și cancer colorectal ereditar (aproximativ 25% din totalitatea cancerelor colorectale), caracterizat prin anomalii genetice moștenite interesând gene de susceptibilitate.

Factorii de risc cunoscuți pentru cancerul colorectal sporadic sunt dieta, vârsta și prezența adenoamelor/carcinoamelor colorectale în antecedente, ereditatea având un rol minor.

Se descriu 2 forme de cancer colorectal ereditar: 1) cancerul colorectal apărut în cadrul sindroamelor de polipoză adenomatoasă colonică (polipoza adenomatoasă familială, sindromul Gardner, sindromul Tiircot, polipoza adenomatoasă colonică atenuată), responsabil de aproximativ 1% din totalitatea cancerelor colorectale, 2) cancerul colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindromul Lynch), responsabil de aproximativ 5% din totalitatea cancerelor colorectale și 3) cancerul colorectal familial, caracterizat prin existența unei aglutinări familiale ce nu respectă un model de transmitere ereditară, responsabil de aproximativ 20% din totalitatea cancerelor colorectale. HNPCC se datorează mutațiilor ereditare interesând una din genele de stabilitate celulară (anti-mutatoare) responsabile de repararea erorilor apărute în cursul replicării ADN: HMLHL, HMSHZ, HMSHĂ, PMSL, PMS2, în timp ce polipoza adenomatoasă familială este determinată de mutații apărute în gena FAP, antioncogenă situată pe brațul lung al cromozomului 5 (5

q).

Cncere/e ctte

L Sindroamele de polipoza adenomatoasă familială
Semnificația clinică a sindroamelor de polipoză gastrointestinală constă în implicarea acestor entități în dezvoltarea cancerului colorectal. Pe baza examenului histopatologic, predispoziției genetice și manifestărilor clinice se descriu variate entități clinico-patologice clasificate în forme ereditare și non-ereditare. Majoritatea sindroamelor de polipoză gastrointestinală sunt afecțiuni ereditare, adenomatoase sau hamartomatoase (Tabelul ”).

Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială se caracterizează prin prezența a multipli polipi adenomatoși colonici în asociere sau nu cu variate manifestări extraintestinale. Acest grup cuprinde polipoza adenomatoasă familială (FAP), sindromul Gardner, polipoza adenomatoasă familială atenuată (FAAP) și

Tabelul”. Clasificarea sindroamelor de polipoză gastrointestinală

Sindroame de polipoză gastrointestinală ereditară

Sindroame de polipoză adenomatoasă

Polipoza adenomatoasă familială

Variante de polipoză adenomatoasă familială)
sindromul Gardner, Turcot, polipoza adenomatoasă colonică atenuată)

Sindroame de polipoză hamartomatoasă Sindromul Peutz-Jeghers Polipoza juvenilă

Sindroame înrudite cu polipoza juvenilă

(boala Cowden, sindromul Bannayan-Ruvalcabariley)

Sindroame rare de polipoză hamartomatoasă

Sindroame de polipoză mixtă ereditară
Ganglioneuromatoza și neurofibromatoza intestinală)

Sindromul familial Devon Sindromul nevilor bazocelulari

Sindroame de polipoză gastrointestinală nonereditară

Sindromul Cronkhite-Canada

Sindromul polipozei hiperplastice

Polipoza limfomatoasă

Hiperplazia limfoidă nodulară

55

I coio Tecta!

Tabelul III. Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială: variante clinice

Varia nta clinică	Fenotipul colonic	Fenotipul extracolonic	M utația genetic ă
Polip oza adenomato asă familială	Sute/mii de polipi adenomatoși colonici Adenoame/adenoca rcinoame duodenale și periampulare Hiperplazia glandelor fundice gastrice Adenoame jejunale și ileale Hiperplazie limfoidă ileală	Osteoame mandibulare Anomalii dentare	A PC
Sindr omul Gardner	Identic	Osteoame ale mandibulei, scalpului, oaselor lungi Hipertrofia epiteliului pigmentar retinian Anomalii dentare Tumori desmoide Tumori ale părților moi (chiste epidermoide, fibroame, lipoame) Tumori	A PC

		tiroidiene, suprarenal iene	
Sindrom Tiircot	Adenoame colonice (de regulă, mai puține decât în forma clasică)	Meduloblastom Glioblastom multiform Hipertrofia epiteliului pigmentar retinian	A PC MMR
Polipoza familială atenuată	Număr redus de adenoame colonice (< 100), localizare predilectă la colonul proximal	Osteoame mandibulare (rar)	A PC, extremitățile 5 și 3

unele familii cu sindrom Tâircot (Tabelul III). Polipoza adenomatoasă familială este o afecțiune autozomal dominantă caracterizată prin dezvoltarea progresivă a sute sau mii de polipi coloniei adenomatoși (Figura 1); în absența tratamentului adecvat (proctocolectomie totală), malignizarea acestora este inexorabilă. Frecvența genei de susceptibilitate este estimată între 1: 5.000 și 1: 7500, penetranța fiind cvasi-completă până în jurul vârstei de 50 de ani. Deși constituie cel mai frecvent sindrom de polipoză adenomatoasă colonică, e

ancerele digestive

Figura 1. Aspect endoscopic de polipoză adenomatoasă familială



polipoza adenomatoasă familială reprezintă numai aproximativ 0.51% din totalul cancerelor rectocolonice. Afecțiunea se datorează prezenței unor mutații inactivatoare ereditare interesând gena APC. Au fost identificate peste 300 de mutații inactivatoare, majoritatea constând în mutații punctiforme (interesând o singură pereche de baze nucleotidice), scurte deleții sau inserții. Toate acestea au ca rezultat apariția unui codon de stop accidental (prematur) ce determină apariția unei proteine anti-oncogene „trunchiate inactive. Variantele fenotipice descrise se corelează cu localizarea mutațiilor inactivatoare la nivelul genei APC. Astfel, varianta atenuată a polipozei adenomatoase familiale (FAAP) se asociază cu mutații situate la extremitatea distală sau proximală a genei APC, în timp ce varianta clasică (prezența a peste 5.000 de adenoame colorectale) se asociază cu mutații interesând o mică porțiune centrală a genei.

Prezența tumorilor desmoide ce caracterizează sindromul Gardner»

se asociază cu mutații situate imediat distal de locusul pentru forma clasică.

Majoritatea subiecților cu polipoză adenomatoasă familială sunt asimptomatici până la pubertate. Polipii adenomatoși colonici se dezvoltă lent și insidios; numărul și mărimea acestora cresc cu vârsta. Manifestările clinice apar, de obicei, la începutul decadelor a patra de viață,

vârsta medie la diagnostic fiind de 33 - 36 de ani. Malignizarea adenoamelor colonice apare la o vârstă medie de 39

C 1

V. neeru; colo recz &!

Tabelul IV. Trăsăturile și clasificarea sindromului Lynch în raport cu prezența sau absența fenotipului extracolonic. După Lynch HT et al 1996

Sindrom Lynch I	Sindrom Lynch II
Localizare exclusiv la colon și rect	Cancer localizat la colon și rect cu aceleași trăsături clinico-patologice ca în varianta Lynch I

Variate alte localizări maligne extracolonic: endometru, ovar, sân, stomac, pancreas, uroteliu, intestin subțire, ficat, căi biliare, laringe, SNC etc. (risc cumulativ pe parcursul vieții de 40%) Predilecția pentru localizările proximale (70% sunt localizate proximal de flexura splenică)

Cancere multiple (sincrone/metacrone) în aproximativ 35% din cazuri

Variante histopatologice distincte (tumori solide, mucinoase și nediferențiate)

Secvența accelerată adenom-carcinom (2 - 3 ani) („adenoame agresive”) Peste 90% prezintă fenomenul de instabilitate a microsateiților (caracterizat prin instabilitate genomică și hipermutabilitate)

Rată crescută de supraviețuire comparativ cu tumorile sporadice, indiferent de stadiu

Cancer colorectal diagnosticat la vârstă tânără (sub 45 de ani)

de ani, iar la 50 de ani, peste 90% din pacienți netratați prezintă cancer colorectal.

2. Cancerul colorectal ereditar non-polipozic Reprezintă un sindrom de cancer ereditar transmis autozomal dominant, cu o penetranță a genei de susceptibilitate de 85 - 90%. Frecvența genei de susceptibilitate variază între 1: 200 și 1: 1.000. Cancerul

colorectal ereditar non-polipozic reprezintă cea mai frecventă formă de cancer familial. Datorită fenotipului necaracteristic, prevalența sa reală în populația generală nu este cunoscută, iar diagnosticul este fundamentat pe criterii specifice (Tabelul IV). Pentru

CS & neerele digestive x facilita depistarea pacienților cu HNPCC prin anchetă familială, 3 rupul Colaborativ International pentru Studiul Cancerului Iblorectal Ereditat Nonpolipozic a standardizat și simplificat: riteriile operaționale de diagnostic sub forma criteriilor \misterdam și Amsterdam II (revizuit) (Tabelul V). Identificarea subiecților cu cancer colorectal în cazul cărora se impun testele rabelul V. Criteriile clinice pentru diagnosticul cancerului colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC). După Winawer S. et al., 2003

Criteriile Amsterdam (pentru identificarea clinică a cancerului colorectal ereditar non-polipozic

Minimum 3 subiecți înrudiți cu cancer colorectal plus următoarele: Unul dintre subiecții afectați este rudă de gradul I cu ceilalți doi Cel puțin două generații succesive afectate

Cel puțin unul dintre subiecții afectați este diagnosticat sub 50 de ani Absența fenotipului polipozei adenomatoase familiale Cancerele colonice verificate histopatologic

Criteriile Amsterdam II (criteriile pentru identificarea clinică a cancerului colorectal ereditar non-polipozic modificate în raport cu existența localizărilor extracolonic)

Minimum 3 subiecți înrudiți cu cancer în cadrul HNPCC (cancer colorectal, endometial, de intestin subțire, uroteliu etc.) plus următoarele:

Unul dintre subiecții afectați este rudă de gradul I cu ceilalți doi Cel puțin două generații succesive afectate

Cel puțin unul dintre subiecții afectați este diagnosticat sub 50 de ani Absența fenotipului polipozei adenomatoase familiale în toate cazurile Cancerele colonice verificate histopatologic Ghidul Bethesda (pentru

identificarea pacienților cu tumorincolorectale care trebuie testați pentru instabilitatea microsateliților)

El. Pacienții cu cancer din familiile care întrunesc criteriile Amsterdam) B2. Subiecții cu două tumori din spectrul HNPCC, inclusiv cancere colorectale sincrone/metacrone sau cancere extracolice asociate B3, Subiecții cu cancer colorectal care au o rudă de gradul 1 cu cancer colorectal sau HNPCC-asociat sau adenoame colorectale; unul din cancere diagnosticat la vârsta de 45 ani B4. Subiecții cu cancer colorectal sau endometrial diagnosticat sub 45 de ani

B5, Subiecții cu cancer colon drept cu tumori nediferențiate (solide, cribriforme) diagnosticat sub 45 de ani B6. Subiecții cu cancer cu celule „în inel cu pecete” diagnosticați sub 45 de ani

B7. Subiecții cu adenoame diagnosticate sub 40 de ani

Cancevui co Io

Tabelul VI. Riscul familial de cancer colorectal. După Burt RW 2000

Condiția familială	Riscul de cancer colorectal în decursul vieții
Populația generală (Statele Unite)	6%
O rudă de gradul I cu cancer colorectal	De 2 - 3 ori mai mare decât în * populația generală
Două rude de gradul I cu cancer colorectal	De 3 - 4 ori mai mare decât în populația generală
O rudă de gradul I diagnosticată cu cancer colorectal până la vârsta de 50 de ani	De 3 - 4 ori mai mare decât în populația generală
O rudă de gradul al II-lea sau al III-lea cu cancer colorectal	De aproximativ 1.5 ori mai mare decât în populația generală

Două rude de gradul al II-lea cu cancer colorectal	De aproximativ 2 - 3 ori mai mare decât în populația generală
O rudă de gradul I cu un polip adenomatos	De aproximativ 2 ori mai mare decât în populația generală

genetice (detectarea instabilității microsateliților și mutațiilor în genele de reparare a erorilor apărute în cursul replicării ADN) se realizează după ghidul Bethesda (Tabelul V)

3. Riscul familial de cancer colorectal

A fost evaluat într-o meta-analiză recentă ce include 27 de studii. Riscul relativ de cancer colorectal în prezența unei rude de gradul I afectate este de 2.4, fiind mai mare pentru cancerul colonic comparativ cu cel rectal. Dacă sunt afectate mai multe rude de gradul I riscul crește la 4.2. Riscul este de 3.8 dacă cancerul a fost diagnosticat sub 45 de ani, 2.2 dacă a fost diagnosticat între 45 și 59 de ani și scade la 1.8 dacă cancerul a fost diagnosticat la peste 59 de ani. Prezența unei rude de gradul al doilea cu cancer colorectal determină un risc relativ de numai 1.5. Riscul familial de cancer colorectal în decursul vieții comparativ cu riscul în populația generală este prezentat în Tabelul VI.

bo

Cancerale digestive



Figura 2A și 2B. Aspect endoscopic de polip pediculat (2A) și polip sesil (2B)

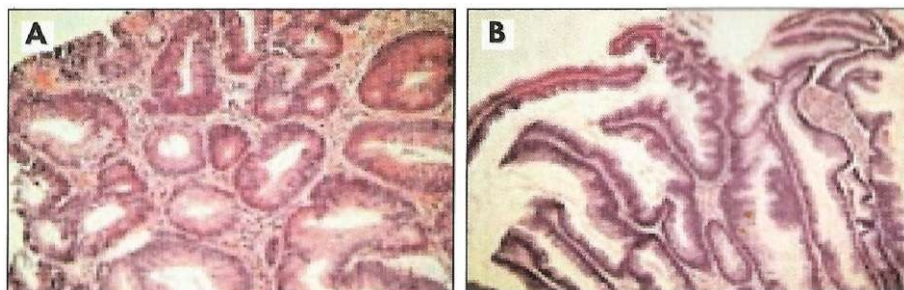
D. Polipii adenomatoși și cancerul colorectal în antecedente

Majoritatea cancerelor colorectale iau naștere din adenoame preexistente (aproximativ 90%) (Figura 2 și B). Numai o minoritate din adenoame progresează către cancer, iar intervalul de timp al secvenței adenom-carcinom variază amplu. Se estimează că aproximativ 5% din adenoamele colonice degenerază malign într-un interval mediu de 5 - 10 ani (Figura 3) Probabilitatea adenoamelor colorectale de a degenera malign crește exponențial cu mărimea fiind de 0% pentru adenoamele sub 0.5 cm, 1% pentru cele de 1 cm și 20 - 50% pentru cele de peste 2 cm. De asemenea, riscul de malignizare crește cu numărul adenoamelor colorectale și proporția componentei viloase (Figura 4 și B).



Figura 3. Aspect histopatologic de polip adenomatos malignizat (HEx20) (colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

bi



& neevui co.

I colorectal

Figura 4 și B. Aspect histopatologic de polip adenomatos tubular (4A) și vilos (4B) (HEx20)

(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

E. Bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn)

Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice prezintă un risc crescut de cancer colorectal, îndeosebi în formele extinse (pancolite, colite stângi extinse) (Figura 5) cu evoluție îndelungată (peste 8 - 10 ani), crescând cu intervalul de timp de la diagnostic. Astfel, în rectocolita ulcero-hemoragică, incidența cancerului crește cu 0.5 - 1% pe an după 8 - 10 ani de evoluție a afecțiunii, fiind de 5 - 13% după 20 de ani și 10 - 40% după 30 de ani. În populația cu rectocolita ulcero-hemoragică, rata incidenței standardizate a cancerului colorectal a fost estimată la 1.7 pentru proctită, 2.8 pentru colita stângă și 14.8 pentru pancolită. Cancerul colorectal apărut în evoluția rectocolitei ulcero-hemoragice apare la vârstă tânără, înde

Figura 5. Aspect endoscopic de rectocolita ulcero-hemoragică



Cancerle digestive

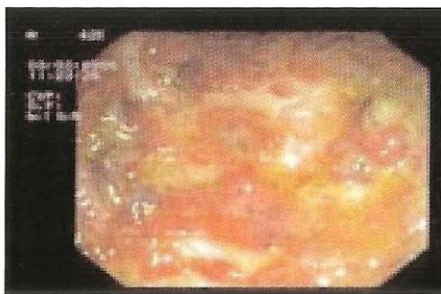


Figura 6. Piesa de biopsie prelevată endoscopic de la un pacient cu rectocolită ulcero-hemoragică relevând displazie (HEx20)

(colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

Figura 7. Aspect endoscopic de boala Crohn colonică pendent de activitatea bolii și are evoluție agresivă și prognostic nefast. Ariile transformate malign sunt plate/stenotice, frecvent indistinctibile de mucoasa înconjurătoare; cancerul multicentric se întâlnește în până la 30% din cazuri. Malignizarea se produce prin intermediul unei leziuni premaligne, displazia (Figura 6). Displazia reprezintă o condiție caracterizată prin pierderea polarității nucleilor (pseudostratificare), pleomorfism nuclear și celular (nuclei mari, neregulați, tahicromatici, cu frecvente mitoze, creșterea raportului nucleu/citoplasmatic, citoplasma bazofilă). Displazia precede dezvoltarea cancerului colorectal, constituind evenimentul urmărit în cadrul screeningului pentru identificarea

pacienților cu rectocolită ulcero-hemoragică și risc de cancer colorectal.

Deși riscul de cancer colorectal la pacienții cu boală Crohn (Figura 7) este aproximativ de două ori mai mic decât în pancolita ulcero-hemoragică, el este de 4 - 20 de ori mai mare decât în populația generală. Factorii asociați cu riscul crescut sunt reprezentați de evoluția îndelungată a afecțiunii (peste 10 ani), debutul la vârstă tânără (sub 30 de ani) și prezența stenozelor sau a segmentelor intestinale excluse din tranzit (prin fistule sau derivații chirurgicale).

Îi coio-rect & i

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul cancerului colorectal presupune abordarea diferențiată a următoarelor grupe de pacienți:

pacienții simptomatici pacienții asimptomatici din grupele cu risc crescut

(prin screening și supraveghere).

Cu o sensibilitate de 97%, colonoscopia totală cu prelevare de biopsii reprezintă metoda standard pentru diagnosticul cancerului colorectal. Irigografia cu dublu contrast asociată cu sigmoidoscopia flexibilă are o sensibilitate de diagnostic mai mică (aproximativ 83%), dar poate oferi informații complementare, îndeosebi în leziunile obstructive sau fistulizante.

III A. Pacienții simptomatici

Manifestările clinice sugestive pentru o afecțiune colonică sunt reprezentate de tulburările de tranzit intestinal recent instalate (diaree, constipație sau alternanța diaree/constipație), hemoragia digestivă inferioară, durerile colicative abdominale, uneori cu caracter subocluziv, modificarea aspectului scaunului (calibru redus, emisii de mucus și gaze - „falsă diaree”), defecația incompletă sau laborioasă, tenesmele rectale, anemia feriprivă. Ca o consecință, tulburările de tranzit recente, hemoragia digestivă inferioară sau anemia feriprivă la persoane în vârstă de peste 50 de ani trebuie să trezească un index crescut de suspiciune pentru

cancerul colorectal. Manifestările clinice nespecifice (scăderea ponderală, inapetența, astenia etc.) apar tardiv în evoluția cancerului colorectal, fiind asociate cu forme regional avansate sau metastazate.

Diagnosticul cancerului colorectal la pacienții simptomatici se realizează pe baza următorului algoritm:

1. inspecția și tușeul rectal permit diagnosticul tumorilor rectale distale și pot releva prezența sângelui în scaun;

2. sigmoidoscopia flexibilă facilitează diagnosticul tumorilor situate la nivelul ultimilor 60 cm de colon (Figura 8);

3. colonoscopia totală este metoda cu cea mai mare sensibilitate de diagnostic (97%); examinarea întregului colon este

Cancerle digestive



Figura 8. Aspect endoscopic de tumoră sigmoidiană vegetant-obstructivă

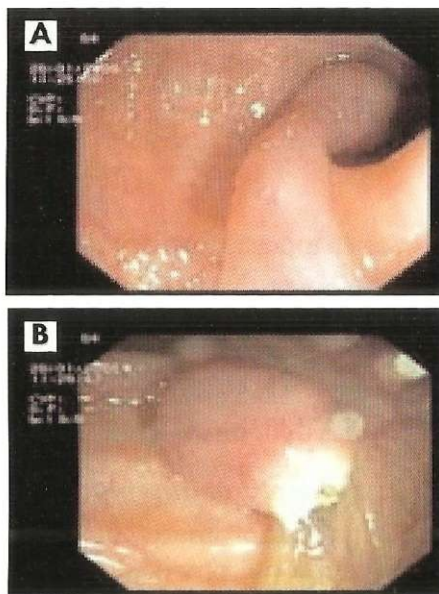


Figura 9 și B. Polip pediculat (9A), piesă de polipectomie endoscopică (9B) posibilă la 90 – 95% din pacienți. Metoda permite, de

asemenea, diagnosticul histopatologic al cancerului colorectal prin prelevarea a minimum 6 fragmente bioptice și tratamentul endoscopic al adenoamelor concomitente (Figura 9).

4. irigografia cu dublu contrast are o sensibilitate de detecție a cancerului colorectal de aproximativ 83% (Figura 10); sensibilitatea este limitată îndeosebi în segmentele distale (rect și sigmoid), motiv pentru care se asociază, de regulă, cu sigmoidoscopia flexibilă. Utilizarea ei este recomandată atunci când colonoscopia totală nu este disponibilă sau atunci când se diagnostică colonoscopic un cancer stenozat la nivelul colonului stâng și este necesară evaluarea întregului colon pentru diagnosticul cancerelor sincrone.

Cancerul colorectal

Figura 10. Aspect irigografic de formațiune vegetant-stenozantă ce ocupă lumenul ceco-ascendentului (colecția Dr. G. Goldiș)



111, 2. Subiecții asimptomatici din grupele cu risc crescut

Subiecții asimptomatici cu risc crescut sunt investigați periodic în scopul detecției precoce (în stadii curabile) a cancerului colorectal sau a leziunilor premaligne (adenoame) - metodologie ce poartă numele de

screening.

Categoriile de pacienți cu risc crescut de cancer colorectal sunt: 1) subiecții cu risc familial sau ereditar de cancer colorectal: subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale; subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch); subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială; 2) pacienții cu adenoame sau carcinoame colorectale în antecedente și 3) pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcerohemoragică și boală Crohn). Screeningul acestor categorii de pacienți în capitolul următor, Screening și supraveghere în cancerul colorectal.

III.3. Stadializarea cancerului colorectal

Stadializarea este necesară pentru încadrarea uniformă a pacienților în studiile clinice și planificarea strategiei terapeutice; aprecierea invaziei tumorale se realizează prin sistemul de stadializare TNM.

În scopul unei clasificări uniforme a pacienților cu cancer colorectal, American Joint Committee on Cancer (AJCC) și neoplazie le digestiv

Union International Contre le Cancer (UICC) au introdus sistemul de stadializare TNM (tumor-node-metastases); acest sistem este fundamentat pe extensia tumorii primare (T), afectarea ganglionilor limfatici regionali (N) și prezența sau absența metastazelor la distanță (M) (Tabelul VII).

IV. Screening și supraveghere în cancerul colorectal

Cancerul colorectal prezintă o serie de trăsături care justifică screeningul:

1. este o afecțiune frecventă și are o evoluție letală în cazul în care nu este diagnosticat și tratat în timp util;
2. se dezvoltă din leziuni premaligne bine definite, adenoamele colorectale, a căror excizie previne dezvoltarea cancerului;
3. progresează lent din stadiile curabile chirurgicale către stadiile avansate;
4. testele destinate screeningului (testul pentru

hemoragii oculte fecale, sigmoidoscopia flexibilă și colonoscopia totală) sunt cost-eficiente și larg accesibile.

Nivelul riscului de cancer colorectal determină clasificarea pacienților supuși screeningului în:

A. pacienți cu risc standard

B. pacienți cu risc crescut.

IV. A. Screeningul populației cu risc standard Grupul cu risc standard pentru dezvoltarea cancerului colorectal este reprezentat de persoanele în vârstă de peste 50 de ani fără factori de risc adiționali. Screeningul în masă al acestui grup este recomandat în ariile cu incidență crescută a cancerului colorectal, ca, de exemplu, Statele Unite ale Americii.

Strategia de screening recomandată pentru detecția cancerului și leziunilor premaligne la acești pacienți este redată în Tabelul VIII.

Colonoscopia totală efectuată la fiecare 10 ani, începând cu vârsta de 50 de ani, reprezintă strategia preferată de screening pentru detecția cancerului colorectal și a leziunilor premaligne datorită

G

& neer>ui co.

I colo-rectal

Tabelul VIIA. Stadializarea TNM a cancerului colorectal 2002

Tumoarea primitivă (T)

Adenopatii regionale <N)

Metastaze la distanță (M)

Stadiu

Tis

Îl

T2

T4

Tx Tumoarea primară nu poate fi evaluată T0 Fără evidența tumorii primare Carcinom in situ (intraepitelial sau invaziv în lamina propria)

Tumoarea invadează submucoasa Tumoarea invadează muscularis propria T3 Tumoarea penetrează

muscularis propria până în subseroasă sau țesutul gras pericolic/perirectal Tumoarea invadează direct alte organe sau structuri și/sau perforează peritoneul visceral (invazia directă include invazia transperitoneală a altor segmente colice, de exemplu, invazia sigmoidului de la un carcinom cecal). Tumoarea aderentă macroscopic la alte organe sau structuri este clasificat; ca T4; totuși, dacă la examenul microscopic nu sunt elemente maligne la locul de aderență, tumoarea va fi încadrată ca pT3

Nx Ganglionii regionali nu pot fi evaluați NO Fără metastaze ganglionare regionale NI Prezența metastazelor ganglionare în 1 - 3 ganglioni limfatici regionali N2 Prezența metastazelor ganglionare în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali Un nodul tumoral situat în grăsimea pericolică sau perirectală, fără structură histologică ganglionară reziduală, va fi clasificat ca metastază ganglionară (pN) dacă are contur regulat și formă de ganglior și ca invazie tumorală (pi) pe cale venoasă - microscopică (VI) sau macroscopică (V2) - dacă are contur neregulat și forma sa diferă de cea a unui ganglion

Mx Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată MO Fără metastaze la distanță MI Prezența metastazelor la distanță

Stadiul O:

TisNOMO Stadiul I:

T1 - 2NOM0 Stadiul "": IIA: T₃NOM0 IIB: T₄NOM0 Stadiul III: IIIA: T1 - 2NIM0 1IIB: T3 - 4NIM0 IIIC: Oricare ÎN₂M0 Stadiul IV: oricarei oricareMN 1

Pentru stadializarea PTNM a cancerului colorectal, trebuie examinați minimum

12 ganglioni

CSancer>e! e digestia tabelul VIIIB. Ganglionii considerați loco-regionali pentru fiecare localizare anatomică 2002

Apendu	Ileo colici
Cec	Ileo-colici, colici dreپți

Colon aascendent	Ileo-colici, colici drepți și medii
Unghi inepatic	colici drepți și medii
Colon ttransvers	colici drepți, medii, stângi și mezenterici inferiori
Unghi ssplenic	colici medii și stângi, mezenterici inferiori
Colon diescendent	colici stângi, mezenterici inferiori
Colon ZBigmoid	colici stângi, sigmoidieni, rectali superiori (hemoroidali), mezenterici inferiori și rectosigmoidieni
Rect	Rectali (hemoroidali) superiori, medii, inferiori, mezenterici inferiori, iliaci interni, mezorectali, sacrați laterali, presacrați, de promontotiu sacrat.

Metastazele în alți ganglioni decât cei
considerațilo-co-regionali pentru fiecare localizare sunt
considerate metastaze la distanță

[abelul VIII. Screeningul populației cu risc standard.
upd Wiinawer S, et al., 2003

Recomand	Metodologie	Interval
are		
Strategiia preferată	Colonoscopie	La fiecare 10 ani
Strategii alternative	Sigmoidoscopie flexibilă plus Test hemoragii oculte fecale	La fiecare 5 ani Annual
Alte strategii screening	Test dehemoragii oculte fecale Sigmoidoscopie flexibilă Irigografie dublu contrast	Annual La fiecare 5 ani cula fiecare 5 ani

Irmătoarelor avantaje: este cea mai eficientă metodă
de screening pentru cancerul colorectal actualmente

disponibilă; oferă un interval de protecție mare; prin intervalul mare de screening, favorizează bună complianță a pacienților investigați; permite diagnosticul și tratamentul leziunilor precursore în aceeași sesiune; este cost-eficient >ul coio Tectai eficientă. Această strategie are un potențial enorm de reducere a incidenței și mortalității prin cancer colo-rectal. Aplicarea acestei strategii implică existența unor resurse financiare și profesionale (gastroenterologi cu experiență în endoscopia digestivă) adecvate.

Strategia alternativă, constând în sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani asociată cu testul pentru hemoragii oculte fecale anual, este utilizată atunci când nu există resurse financiare și profesionale pentru screeningul colonoscopic.

Sigmoidoscopia flexibilă prezintă următoarele avantaje pentru screeningul cancerului colorectal: este relativ ieftină, larg accesibilă, nu necesită sedare, iar pregătirea colonului este minimă (aceste caracteristici pot constitui un dezavantaj, prin limitarea cooperării subiecților investigați datorită durerii și vizualizare inadecvată) și poate fi efectuată în sistem ambulator.

Testul pentru hemoragii oculte fecale urmat de colonoscopie în cazul testului pozitiv se asociază cu o reducere a mortalității prin cancer colorectal cu 33% atunci când este efectuat anual. Eficiența limitată a testului pentru hemoragii oculte face ca acesta să nu fie recomandat ca test unic în screeningul cancerului colorectal.

Screeningul cancerului colorectal prin strategia alternativă reprezentată de sigmoidoscopia flexibilă asociată cu testul pentru hemoragii oculte are o eficiență inferioară screeningului colonoscopic; de aceea, apariția simptomelor colonice după unul/ambele teste negative impune reevaluarea imediată a pacienților prin colonoscopie totală.

Irigografia cu dublu contrast este cea mai ieftină metodă de examinare integrală a colonului. Acuratețea

irigografiei pentru detecția cancerului și polipilor colonici este inferioară celei atribuite colonoscopiei totale, aproximativ 25% din adenoamele peste 1 cm și 25% din cancerele rectosigmoidiene rămânând nediagnosticate. De aceea, irigografia cu dublu contrast nu este recomandată, de regulă, ca metodă de screening în cancerul colorectal decât în serviciile de radiologie performante și în asociere cu alte metode de screening. Recomandarea este de a se (& neer, e! e digestive efectua irigografie cu dublu contrast la fiecare 5 ani, în asociere cu testul pentru hemoragii oculte fecale anual sau sigmoidoscopia flexibilă la 5 ani.

IVB. Screeningul populației cu risc crescut Populația cu risc crescut de cancer colorectal cuprinde următoarele categorii de pacienți:

1. Subiecții cu risc familial sau ereditar de cancer colorectal 1.a. subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale; 1.b. subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch); 1. c. subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială;

2. Pacienții cu adenoame sau carcinoame colorectale în antecedente

3. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcero-hemoragică și boală Crohn).

1.a. Subiecții cu risc familial de cancer sau adenoame colorectale

Persoanele cu o rudă de gradul I (părinți, frați, copii) cu cancer sau polipi adeno-matoși colonici/rectali diagnosticați până la vârsta de 60 de ani sau cu două rude de gradul I diagnosticate cu cancer colorectal la orice vârstă sunt supuse screeningului colonoscopic la interval de 5 ani începând cu vârsta de 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta la care a fost diagnosticat cel mai precoce cancer (Tabelul IX).

Persoanele cu o rudă de gradul I cu cancer sau polipi adenomatoși colonici/rectali diagnosticați după vârsta de 60 de ani sau cu două rude de gradul al II-lea cu cancer

colorectal sunt supuse screeningului colonoscopic la 10 ani interval (asemănător populației cu risc standard) dar începând de la vârsta de 40 de ani (Tabelul IX).

Persoanele cu o rudă de gradul al II-lea (bunici, unchi, mătuși)

Risc familial

O singură rudă de gradul I cu cancer colorectal diagnosticat < 60 de ani sau 2 rude de gradul I cu cancer colorectal diagnosticat la orice vârstă

O singură rudă de gradul I cu cancer/ adenoame colorectale diagnosticate 60 de ani sau două rude de gradul al II-lea afectate

O rudă de gradul al II-lea sau al III-lea afectată

Risc ereditar

Subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch) sau subiecții pozitivi la testele moleculare specifice

Subiecții din familiile cu polipoză adenomatoasă familială sau subiecții pozitivi la testul genetic specific

Colonoscopie la 5 ani începând cu vârsta de 40 de ani sau eu 10 ani mai devreme decât vârsta la diagnostic a celui mai tânăr membru al familiei afectat

Colonoscopie la fiecare 10 ani începând de la 40 de ani

Colonoscopie la 10 ani (similar cu screeningul populației cu risc standard)

Colonoscopie la 1 - 2 ani interval începând cu vârsta de 20 - 25 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celui mai tânăr membru al familiei afectat

Sigmoidoscopie anual începând cu vârsta de 10 - 12 ani sau al III-lea (străbunic sau văr) cu cancer colorectal sunt supuse screeningului persoanelor cu risc standard.

1.b. Subiecții din familiile cu cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC sau sindrom Lynch)

Spre deosebire de polipoza adenomatoasă familială, cancerul colorectal ereditar non-polipozic nu se caracterizează printr-un fenotip premalign specific, diagnosticul fiind sugerat de istoricul familial de cancer

(vezi Tabelul V).

Screeningul pacienților cu diagnostic clinic sau genetic de sindrom Lynch se efectuează prin colonoscopie la 2 ani interval începând cu vârsta de 20 - 25 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât cel mai precoce cancer diagnosticat în familia respectivă

CS & neerlele digestive

(Tabelul IX). În cazul detecției cancerului colorectal în stadiu curabil, se recomandă colectomia totală/subtotală datorită incidenței crescute a cancerelor sincrone și metacrone; colonul restant se supraveghează ulterior sigmoidoscopic anual.

Eficiența testelor moleculare în HNPCC este limitată la aproximativ 50% din familiile care îndeplinesc criteriile clinice de diagnostic (criteriile Amsterdam). Valoarea diagnosticului molecular în HNPCC este limitată de numărul mare al genelor implicate, disponibilitatea limitată a testelor și costul acestora. Testele genetice pentru HNPCC sunt recomandate rudelor de gradul I ale subiecților cu o mutație ereditară cunoscută interesând genele reparatorii ale mutațiilor apărute în cursul replicării (mismatch repair genes sau MMR). De asemenea, ele sunt recomandate subiecților din familiile cu mutații MMR necunoscute, care îndeplinesc unul din primele 3 criterii Bethesda (vezi Tabelul V).

1. c. Subiecții din familiile cu polipoza adenomatoasă familială

Subiecții cu diagnostic molecular de polipoză adenomatoasă familială și subiecții provenind din familiile cu polipoză adenomatoasă familială la care testul genetic nu s-a efectuat sunt supuși unei sigmoidoscopii anuale începând cu vârsta de 10 - 12 ani (Figura 11) (Tabelul IX). Detecția polipilor colonici la una dintre aceste sigmoidoscopii constituie indicația pentru progra-Figura 11. Aspect endoscopic de polipi mici, multipli, la un pacient în vârstă de 11 ani, aflat în program de screening pentru polipoza adenomatoasă familială



& neer>ui colo Tect & l marea intervenției chirurgicale profilactice (proctocolectomie totală). În cazul copiilor și adolescenților cu fenotip polipozic, intervenția chirurgicală poate fi temporizată până la vârsta adultă, sub o supraveghere endoscopică atentă, deoarece dezvoltarea cancerului colorectal este rară sub 20 de ani. Subiecții cu sigmoidoscopii anuale negative sunt supravegheați până la vârsta de 40 de ani, după care sunt incluși în screeningul populației cu risc standard.

Screeningul molecular, bazat pe detecția mutațiilor în gena APC, are o disponibilitate limitată. Eficiența sa este estimată la aproximativ 80% din subiecții testați. Gena APC este o genă mare, iar mutațiile FAP variabile, ceea ce face costisitoare și laborioasă detecția unei mutații în cazul unui individ izolat. De aceea, se recomandă ca testarea genetică să fie aplicată inițial unui singur membru afectat din familia nou diagnosticată. Detecția unei mutații APC la cazul index (test genetic pozitiv) crește valoarea aplicării testului genetic la - 100% în cazul celorlalți membri ai familiei, deoarece aceeași mutație afectează, de regulă, toți membrii unei familii. Screeningul molecular permite selecționarea subiecților care vor fi supuși ulterior screeningului endoscopic, salvând importante resurse financiare și prevenind impactul psihologic al screeningului asupra subiecților la care nu este necesar. Sfatul genetic este esențial în preambulul efectuării testelor genetice și intervenției chirurgicale profilactice. Varianta de polipoză atenuată (FAAP) se caracterizează

prin dezvoltarea unui număr redus de polipi colonici, debut tardiv și localizare preferențială la colonul drept. De aceea, screeningul acestor subiecți se recomandă a fi efectuat prin colonoscopie și fără restricție de vârstă.

Riscul de cancer și recomandările de screening în sindroamele de polipoză ereditară sunt prezentate în Tabelul X.

2. Pacienții cu istoric personal de adenoame sau carcinoame colorectale

Pacienții cu unul sau mai multe adenoame colorectale în

Cancer > e! e digestive

ui X. Riscul de cancer și recomandările de screening în sindroamele de polipoză ereditară. Adaptat după Burt RWT 2003

Sindromul	Organul	Riscul de cancer	Recomandări de screening
Familial adenomatosis coli	Cancerul colorectal	100%	Sigmoidoscopie anuală începând cu 10 - 12 ani
Familial adenomatosis coli	Cancerul duodenal/perianal	5 - 12%	EDS la 1 - 3 ani începând din momentul colectomiei sau de la 20 de ani
Familial adenomatosis coli	Cancerul gastric	—	Idem
Familial adenomatosis coli	Cancerul pancreatic	—	Posibil US periodic după 20 de ani
Familial adenomatosis coli	Cancerul tiroidian	—	Examen anual tiroidian începând de la 10 - 12 ani

Si ndr, romul tr eutz Jeghe rs	Cancer ul SNC	oz	Examen obiectiv anual; CT periodic
	Hepato blastomul (<5 ani)	1.6 %	Examen obiectiv anual; US/alfa- fetoproteină în prima decadă de vârstă
	Cancer ul colorectal	39 %	Colonoscopie începând de la pubertate sau de la debutul simptomatologiei, la 3 ani interval
	Cancer ul gastric	29 %	EDS la 2 ani începând cu vârsta de 10 ani
	Cancer ul Intestin ului subțire	13 %	Hemoglobina anual și examen rx Intestin subțire la 2 ani interval începând cu vârsta de 10 ani
	Cancer ul pancreatic	36 %	US sau EUS la 1 - 2 ani începând de la 30 de ani
	Cancer ul mamar	54 %	Examinare anuală și mamografie la 2 - 3 ani începând cu 25 de ani
	Cancer ul genital (uter în ovar ian) Tumoril e testiculare cu celule Sertoli	9 - 21% 9%	Examen genital, frotiu vaginal sau US pelvis începând cu vârsta de 20 de ani Examen anual al testiculelor Începând de la 10 ani; US în cazul apariției manifestărilor feminizante

Poliip 3 Uveiiiia	Cancer ul colorectal	50 %	Colonoscopie începând de la pubertate sau de la debutul simptomatologiei, la 3 ani interval
	Cancer ul gastric. duoden al	rare	EDS la 3 ani începând de la pubertate
Si ndi, romul Cow, den	Cancer ul colorectal	Ab sent/ reduc	Nu există recomandări
	Cancer ul tiroidian	3 - 10%	Examen anual al tiroidei începând de la pubertate
	Cancer ul mamar	25 - 50%	Examen clinic anual al sânilor începând de la 25 de ani; mamografie anual începând de la 30 de ani
	Cancer ul uterin/ ovarian	cr escut	Nu există recomandări

Istoric personal

Recomandarea

Adenoame colorectale

După îndepărtarea tuturor leziunilor colonice, se recomandă supravegherea colonoscopică la 3 - 5 ani interval, în funcție de caracteristicile adenoamelor:

— La 3 ani pentru „adenoamele avansate” (mari, multiple, cu componentă viloză semnificativă)

— La 5 ani pentru adenoamele mici, tubulare
Intervalul pentru colonoscopia ulterioară depinde de rezultatul primei colonoscopii

După îndepărtarea tuturor leziunilor colonice la momentul intervenției chirurgicale curative sau în interval de 6 luni de la aceasta, se recomanda efectuarea unei prime colonoscopii de urmărire la 3 ani postoperatoriu, iar

în cazul în care aceasta este normală, colonoscopie la 5 ani interval

Colonoscopie cu biopsii multiple din patru cadrane, la 10 cm interval, de-a lungul întregului colon, la 1 - 2 ani interval.

O atenție particulară trebuie acordată maselor lezionale, ariilor de neregularitate a mucoasei și stenozelor

Cancer colorectal

Bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcero-hemoragică și boală Crohn) extinse, cu evoluție îndelungată (pancolită după 6 ani de evoluție sau colită stânga extinsă după 15 ani de evoluție)

antecedente, excizate endoscopic, sunt supravegheați în concordanță cu caracteristicile adenoamelor. Pacienții cu adenoame malignizate, adenoame sesile gigante sau adenoame multiple, precum și pacienții cu colonoscopie incompletă la momentul inițial, vor fi urmăriți colonoscopic la intervale scurte, pe baza raționamentului clinic. Pacienții cu adenoame „avansate 11 (mari, cu componentă viloză) sau multiple o 3) vor fi supuși colonoscopiei după 3 ani, în timp ce pacienții cu 1 - 2 adenoame tubulare, sub 1 cm vor fi deferiți primei colonoscopii de urmărire după 5 ani. Intervalul efectuării celei de a doua colonoscopii depinde de caracteristicile adenoamelor detectate la prima colonoscopie de urmărire (Tabelul XI).

Can ce vele digestive

Pacienții cu cancer colorectal în antecedente rezecat cu intenție

curativă trebuie să aibă o colonoscopie efectuată în momentul/în apropierea momentului inițial al diagnosticului pentru detecția/ excluderea neoplasmelor sincrone. Dacă aceasta nu a putut fi efectuată preoperator datorită caracterului obstructiv al tumorii, se recomandă ca ea să fie efectuată în primele 6 luni postoperatoriu. Dacă examenul colonoscopic complet perioperator este normal, se recomandă o primă colonoscopie de urmărire la 3 ani postoperatoriu, iar în cazul în care aceasta este

normală, colonoscopie la 5 ani interval (Tabelul XI).

3. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcero-hemoragică și boală Crohn)

Pacienții cu rectocolită ulcero-hemoragică și colită Crohn extinse, cu evoluție îndelungată (peste 8 ani pentru pancolită și peste 15 ani pentru colita extinsă dincolo de flexura splenică colonică) necesită supraveghere colonoscopică la 1 - 2 ani interval pentru detecția precoce a displaziei și cancerului (Tabelul XI).

Screeningul constă în prelevarea de biopsii multiple la 10 cm interval, din 4 cadrane, de pe întreaga circumferință a colonului afectat. Pentru eficiența screeningului endobiopic se recomandă prelevarea a minimum 32 de biopsii. O atenție particulară trebuie acordată maselor lezionale, ariilor de neregularitate a mucoasei și stenozei (Figura 12). De la nivelul ariilor de stenoză se recomandă atât prelevarea de biopsii cât și citologia prin periaj. Screeningul este considerat pozitiv dacă se detectează displazie sau cancer.

Prezența displaziei severe, precum și a displaziei ușoare multifocale la nivelul mucoasei plate constituie o indicație de colectomie, după reconfirmare printr-un examen histologic efectuat de un anatomopatolog cu experiență în problema displaziei și cancerului asociat cu bolile inflamatorii intestinale. Displazia în prezența maselor lezionale este considerată o leziune displazică apărută ca urmare a potențialului malign al colitei și constituie, de aceea, o indicație pentru coloectomie. Diferențierea acestor leziuni



Figura 12. Aspect endoscopic de masă adenomatoasă displazică la un pacient cu boală Crohn de adenoamele sporadice colorectale la pacienții cu boli inflamatorii este uneori dificilă și necesită evaluarea corectă a aspectului endoscopic și histologiei polipului, prezența displaziei în mucoasa plată adiacentă acestuia, vârsta pacientului și durata afecțiunii.

În cazuri individuale, decizia pentru colectomie trebuie să ia în calcul și o serie de alți factori ca activitatea inflama tor le, durata și extensia colitei, speranța de viață, istoricul familial de cancer colorectal și asocierea colangitei sclerozante primitive.

Experiența și atenția endoscopistului în evaluarea mucoasei colonice și prelevarea biopsiilor mucosale și a anatomopatologului în interpretarea acestora constituie elementul cardinal al screeningului colonoscopic în bolile inflamatorii intestinale. Beneficiile și dezavantajele supravegherii colonoscopice și indicația de colectomie trebuie să fie, în ultimă instanță, rodul deciziei informate a pacientului.

V. Chimioprolaxia cancerului colorectal

Noțiunea de chimioprolaxie a cancerului colorectal se referă la utilizarea unor agenți naturali sau de sinteză pentru prolaxia, inhibiția sau regresia carcinogenezei colorectale într-o fază digestive precoce, reducând astfel

morbiditatea și mortalitatea asociată. În linii mari, acești agenți sunt reprezentați de dietă, vitamine antioxidante, calciu, aspirină și antiinflamatorii non-steroidiene (AINS).

V.I. Modificarea dietei în scopul profilaxiei cancerului colorectal

Dieta hipocalorică și hipolipidică (reducerea lipidelor din dietă la mai puțin de 25% din aportul caloric zilnic), cu conținut redus de proteine și carne roșie și conținut crescut de fibre alimentare (minimum 25 grame/zi), fructe și legume proaspete și lipide nesaturate (uleiul de măsline) este recomandată subiecților cu risc crescut de cancer colorectal, precum și tuturor persoanelor interesate de modificarea dietei în scopul profilaxiei cancerului colorectal sporadic. Administrarea de vitamine antioxidante (vitamina A 30.000 Ui/zi, vitamina C 1 - 4 g/zi, vitamina E 400 mg/zi) și micronutrimente (calciu 2 g/zi) este recomandată în cazul subiecților provenind din familii cu risc crescut, precum și în cazul persoanelor cu cancer sau adenoame colorectale în antecedente.

V. 2. Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

În 1991, un amplu studiu interesând 660.000 de subiecți, a demonstrat reducerea semnificativă a deceselor prin cancer colorectal în rândul consumatorilor cronici de aspirină, confirmată de studii ulterioare. Efectul protector se corelează cu durata administrării de aspirină, este întâlnit atât în formele sporadice cât și în formele ereditare de cancer colorectal și nu este întâlnit în cazul tumorilor extradigestive. Mecanismele prin care AINS reduc incidența și mortalitatea prin cancer colorectal pot fi subclasificate în COX-dependente și COX independente.

AINS inhibă activitatea ciclooxigenazelor 1 (COX-1) și 2 (COX-2), enzime care catalizează metabolismul acidului arahidonic cu producere de prostaglandine și alte cicosanoide. Acești compuși acționează ca promotori tumorali intervenind în supresia

Cancer-ut colovectal imună, angiogeneza tumorală și

cașexia neoplazică. Independent de mecanismul indirect, COX-dependent, efectul chimioprofilactic al aspirinei și AINS se realizează direct, prin inducerea apoptozei și a expresiei genelor de stabilitate celulară implicate în repararea injuriilor apărute în cursul replicării ADN. Prin raportul favorabil între efectul chimioprofilactic și toxicitatea gastrointestitgnală, în chimioprofilaxia CCR și-au găsit aplicabilitate agenții AINS cu activitate selectivă de inhibiție a COX-2 (Celecoxib) dar și AINS cu activitate neselectivă ca sulfonatul de sulindac (Exisulind).

VI. Principii terapeutice

VI.1. Tratamentul cancerului colonic în stadii curabile

Managementul pacienților cu cancer colonic presupune inițial o stadializare preoperatorie adecvată prin colonoscopie/irigografie cu dublu contrast (pentru aprecierea situației anatomice, histologiei tumorale și a prezenței cancerelor sincrone sau metacrone), examen computer tomografic/ultrasonografic și radiografie pulmonară (pentru detecția metastazelor la distanță), hemogramă pentru detecția anemiei hipocrome sideroprive ce necesită corecție preoperatorie și determinarea nivelului serie al antigenului carcinoembrionar (CEA).

A. Evaluarea preoperatorie a cancerului colonic
Necesită examinarea întregului colon, preferabil prin colonoscopie; în cazul în care aceasta nu este posibilă (leziuni stenozante), irigografia cu dublu contrast reprezintă o variantă acceptabilă. Examinarea preoperatorie a întregului colon este necesară deoarece, în aproximativ 5% din cazuri, pot fi întâlnite tumori sincrone, situație care modifică tactica chirurgicală. Evaluarea preoperatorie include, de asemenea, un examen computer tomografie sau ecografic pentru detecția metastazelor hepatice și o radiografie pulmonară pentru detecția metastazelor pulmonare.

Evaluarea preoperatorie a pacienților cu cancer colonic include hemograma pentru detecția anemiei

hipocrome sideroprive ce

(Jancer>ele digestive necesită corecție preoperatorie, iar la pacienții fără metastaze detectabile, determinarea nivelului serie al CEA. Dacă CEA este crescut preoperator o 5 ng/ml), este necesară determinarea acestuia periodic postoperatoriu în scopul detecției recidivelor.

B. Tratamentul chirurgical

Modalitatea terapeutică optimă pentru tratamentul curativ al cancerului colonic este rezecția chirurgicală. Intervenția chirurgicală curativă pentru cancerul colonic cuprinde rezecția chirurgicală a tumorii, ligatura pediculilor vasculari aferenți și excizia ganglionilor limfatici regionali. Rezecția chirurgicală este dictată de localizarea anatomică a tumorii și de necesitatea includerii în rezecție a unui segment colonic neafectat de cel puțin 5 cm distal și proximal de tumoare (limita de securitate oncologică).

Cancerul localizat la nivelul cecului, colonului ascendent, flexurii hepatice se tratează prin hemicolectomie dreaptă, disecția ganglionilor limfatici mezenterici și refacerea continuității digestive prin ileo-transverso-anastomoză. Hemicolectomia dreaptă include de regulă 5 - 8 cm din ileonul terminal. Tumorile colonului transvers proximal necesită hemicolectomie dreaptă extinsă. Pentru tumorile transversului mediu și distal este necesară excizia segmentului irigat de vasele colice medii, cu efectuarea unei anastomoze dificile, între colonul ascendent și descendent. În situația în care aportul sanguin la nivelul descendentului și sigmoidului este insuficient, se preferă o colectomie subtotală, cu îndepărtarea colonului drept, transvers, descendent și sigmoid și ileo-recto-anastomoză. Tumorile colonice localizate între flexura splenică și sigmoid sunt tratate prin hemicolectomie stângă cu colo-rectoanastomoză, iar tumorile localizate la nivelul sigmoidului se tratează prin rezecție segmentară urmată de anastomoză colo-colică termino-terminală. Cancerul localizat la nivelul joncțiunii

rectosigmoidiene se tratează prin rezecție pe cale anterioară cu conservarea rectului, disecția ganglionilor mezenterici și hipogastrici. Cancerelor colonice local avansate, cu invazie în organele adiacente sau peretele abdominal, beneficiază de rezecția

și

cdancevui colorectal extinsa a țesutuluizorganului adiacent interesat, cu o rată de supraviețuire de 50% la 5 ani, dacă marginile de rezecție sunt libere. În cazuri selecționate, în centre cu experiență, rezecția cancerului colonic asistată laparoscopic poate constitui o alternativă a intervenției chirurgicale clasice.

Pacienții cu cancer de colon stenozant se tratează fie prin rezecția primitivă a tumorii primare, fie prin colostomă într-un prim stadiu, urmată de rezecție colică cu îndepărtarea tumorii într-un stadiu ulterior.

Datorită vârstei înaintate a pacienților cu cancer colonic și afecțiunilor comorbide asociate, mortalitatea operatorie a pacienților cu rezecții curative pentru cancer colonic este de aproximativ 5%, putând atinge 17% în cazul intervențiilor chirurgicale efectuate în urgență.

C. Chimioterapia adjuvantă

Reprezintă chimioterapia aplicată pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală în scop curativ și are drept scop reducerea ratei recidivelor tumorale. Este fundamentată pe utilizarea regimurilor terapeutice bazate pe 5-fluorouracil (5-FU). Aproximativ 70% din pacienții cu cancer colonic beneficiază de tratament chirurgical aplicat în scop curativ (stadiile I, II, III), iar aproximativ 1/3 dintre aceștia dezvoltă recidive tumorale.

Categoriile de pacienți la care este indicată chimioterapia adjuvantă sunt pacienții cu metastaze în ganglionii regionali (stadiul III) și pacienții în stadiul " cu risc crescut de recidivă (T4, tumorile perforate, tumorile stenozante, slab diferențiate, invazia limfatică peritumorală, instabilitatea microsateliților). Sunt, de asemenea, considerați pacienți cu risc crescut, pacienții la care s-au excizat mai puțin de IZ ganglioni loco-regionali.

Chimioterapia adjuvantă cu 5-FU și folinat de calciu determină o scădere semnificativă a ratei recurențelor și este cost-eficientă.

t

8?

C & încerrare digestive

VL2Tratamentul cancerului rectal în stadii curabile

A. Evaluarea preoperatorie

Managementul pacienților cu cancer rectal necesită inițial o stadializare preoperatorie adecvată prin colonoscopie/irigografie cu dublu contrast (pentru aprecierea situației anatomice, histologiei tumorale și a prezenței cancerelor sincrone sau metacrone), examen computer tomografic/ultrasonografic abdominal și radiografie pulmonară (pentru detecția metastazelor la distanță) și ultrasonografie endorectală, CT sau RMN de pelvis (acuratețe de 80 - 95%, 60 - 75%, respectiv 75 - 85%), pentru o detaliată apreciere a invaziei tumorale în peretele rectal sau în mezorect sau pentru detecția metastazelor în ganglionii regionali (acuratețe de 70 - 75 % pentru ultrasonografie endorectală, 55 - 65% pentru CT și 60 - 65% pentru RMN).

B. Tratamentul chirurgical

Tratamentul cancerului rectal este dictat de localizarea anatomică particulară a rectului, situat în pelvis, extraperitoneal și înconjurat de grăsimea perirectală. Obiectivul intervenției chirurgicale este rezecția curativă prin îndepărtarea tumorii împreună cu mezorectul adiacent și pediculul arterial hemoroidal adiacent, cu restabilirea ulterioară a continuității tractului intestinal. Excizia totală a mezorectului constituie, în momentul de față, abordarea standard pentru rezecția curativă a cancerului rectal și prevenirea recurenței locale. În prezent, chirurgul are trei opțiuni terapeutice majore: excizia locală a tumorii, rezecția pe cale abdominală cu conservarea sfincterului anal și rezecția tumorii pe cale abdomino-perineală.

Excizia locală este indicată atunci când tumoarea

rectală este situată la nivelul primilor 10 cm de la linia cutaneo-mucosă, are sub 4 cm diametru, afectează mai puțin de 1/3 din circumferința rectului, iar stadiul tumorii este $\leq$ sau T2. Criteriile adiționale sunt caracterul vegetant al tumorii și gradul înalt de diferențiere. Tumorile mici, localizate la nivelul mucoasei sau submucoasei (T_i), pot fi tratate exclusiv prin excizie locală, în timp ce tumorile care afectează musculara proprie (T₂) pot beneficia de radio-chimioterapie adjuvantă.

e³

Cancavui colovect & i

Intervențiile chirurgicale pe cale abdominală cu conservarea sfincterului anal sunt din ce în ce mai mult utilizate pentru tumorile rectului mijlociu și unele tumori ale rectului inferior, după introducerea stapler-ului circular pentru realizarea anastomozei digestive. Rezecția pe cale abdominală anterioară joasă, cu asocierea exciziei totale a mezorectului, implică disecția și anastomoza sub locul de reflectare a peritoneului pelvian și ligatura arterelor hemoroidale superioară și medie. Anastomoza trebuie să fie situată la cel puțin 2 cm de marginea distală a tumorii pentru a respecta principiile de securitate oncologică. Intervențiile cu conservarea sfincterului se adresează tumorilor situate la nivelul rectului inferior care nu invadează musculatura sfincteriană sau septul rectovaginal; criterii adiționale importante sunt absența incontinenței anale sau tenesmelor anterior intervenției, dimensiunea și localizarea tumorii precum și conformația pelvisului pacientului.

Rezecția pe cale abdomino-perineală cu colostomă și excizia totală a mezorectului rămâne standardul terapeutic al cancerului rectal; cu această tehnică sunt comparate toate celelalte tehnici chirurgicale în ceea ce privește rata recidivelor, morbiditatea, mortalitatea postoperatorie și supraviețuirea. După introducerea stapler-ului circular pentru realizarea anastomozei digestive, rezecția abdomino-perineală este indicată la, respectiv, 2, 7 și 67% din pacienții cu cancere rectale situate la nivelul rectului

superior (11 - 15 cm de la linia cutaneo-mucoasă), mijlociu (6 - 10 cm) și inferior (primii 5 cm de rect)

Rezecția endoscopică mucosală reprezintă o alternativă terapeutică recent introdusă în practică, destinată unor cazuri selecționate de cancer colorectal. Este indicată tumorilor ce afectează mucoasa, lamina propria sau submucoasa superficială, fără afectarea ganglionilor regionali (diagnostic ecoendoscopic).

C. Radioterapia asociată chimioterapiei presau postoperatorii a cancerului rectal Radioterapia perioperatorie este indicată pacienților cu risc crescut de recidivă locală (atunci când tumoarea penetrează mezorectul sau

Cancelele digestiv sunt prezente adenopatii regionale maligne - stadiul " sau III); de asemenea, radioterapia preoperatorie poate converti în stadii rezecabile cu intenție curativă tumori mari, fixate în pelvis, în aproximativ 50% din cazuri. Temporizarea intervenției chirurgicale curative prin radioterapie preoperatorie (1.8 - 2 Gy/zi, 5 zile/săpt, timp de cinci săptămâni, doza totală 45 - 50 Gy) pare însă o alternativă inacceptabilă pentru numeroși chirurghi și pacienți; de aceea, în unele centre din Europa, ea a fost înlocuită prin radioterapia preoperatorie de scurtă durată (25 Gy în 5 ședințe, timp de o săptămână preoperator). Radioterapia postoperatorie ajută să scadă semnificativ rata recidivelor, reprezentând în anumite condiții (de exemplu, excizia locală pentru cancerul rectal T2) o alternativă acceptată a radioterapiei preoperatorii. Radioterapia se asociază cu chimioterapie fundamentată pe 5-FU.

VI.3. Tratamentul cancerului colorectal metastatic

A. Tratamentul chirurgical al cancerului colorectal metastatic Metastazele hepatice sincrone sunt prezente la aproximativ 20% din pacienții cu cancer colonic, iar 25 - 30% vor dezvolta metastaze hepatice metacrone; 70 - 80% din metastazele hepatice metacrone se dezvoltă în primii 2 ani post-rezecție. Durata medie de supraviețuire a pacienților cu metastaze hepatice izolate, în absența

tratamentului, este de 10.6 luni. Prognosticul nefast al pacienților cu metastaze hepatice determină o abordare chirurgicală agresivă la grupuri selecționate de pacienți. Candidații pentru rezecția leziunilor hepatice sunt pacienții a căror tumoare primitivă a fost rezecată cu intenție curativă, cu metastaze hepatice izolate (unice sau grupate într-un singur lob) și fără localizări metastatice extrahepatice. În centre cu experiență, rezecția chirurgicală pentru metastazele hepatice se asociază cu o mortalitate operatorie de aproximativ 5% și aproximativ 1/3 din pacienți supraviețuiesc la 5 ani, fără semne de recidivă tumorală. Din păcate, numai 10 - 15% dintre pacienții cu metastaze hepatice sunt candidați pentru intervenția chirurgicală. Chimioterapia intraarterială asociată rezecției hepatice determină

C., cancerului colorectal creșterea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții.

Recidivele locale după chirurgia a cancerului colonic și rectal tind a fi mai frecvent întâlnite la nivelul pelvisului, după rezecția curativă a cancerului rectal sau rectosigmoidian și sunt diagnosticate prin supravegherea CT sau RMN a pelvisului. Majoritatea sunt simptomatice și beneficiază de reacție chirurgicală.

Pacienții vârstnici cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare severe și cancer colorectal obstrucția pot beneficia de terapie paliativă endoscopică: tunelaj al tunarii prin ablație laser sau coagulare în plasmă de argon și protezare endoscopică.

B. Chimioterapia cancerului colorectal metastatic în ultima decadă, FDA a aprobat 5 noi agenți terapeutici pentru tratamentul cancerului colorectal metastatic. Acestea sunt irinotecanul, oxaliplatinul (agenți citotoxi ce interferează cu replicarea ADN), capecitabina (un fluorouracil oral) și 2 anticorpi monoclonali (bevacizumab, cetuximab) îndreptați împotriva factorului de creștere endotelial vascular și receptorului pentru factorul de creștere epitelial. Aceste noi medicamente, administrate în diferite combinații, au dus la creșterea supraviețuirii în cancerul

colorectal metastatic (stadiul IV) de la 8 luni (fără tratament) la aproximativ 21 de luni.

Concluzii

Cancerul colorectal reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în lume, afectând 1 din 20 de persoane în ariile cu un standard socio-economic crescut și constituind cea de a doua cauză de deces prin cancer în Europa la ambele sexe. În România, incidența cancerului colorectal în anul 2000 a fost de 9.4%, iar mortalitatea de 8.9%. Factorii de risc asociați cu dezvoltarea cancerului colorectal sunt reprezentați de factorii de mediu (dieta), vârsta peste 40 de ani, predispoziția genetică, antecedentele personale de adenoame sau carcinoame colorectale și bolile inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcero-hemoragică și boala Crohn). Diagnosticul cancerului colorectal la subiecții

C & neeveis < Ju asimptomatici este fundamentat pe programele de screening și supraveghere destinate populației cu risc crescut. Metodele de screening sunt testul pentru hemoragii oculte în scaun, sigmoidoscopia flexibilă, irigografia cu dublu contrast și colonoscopia. Diagnosticul cancerului colorectal la pacienții simptomatici se realizează prin inspecție și tușeu rectal, sigmoidoscopie flexibilă, colonoscopie sau irigografie cu dublu contrast. Manifestările clinice sugestive pentru diagnostic sunt tulburările de tranzit intestinal, modificarea aspectului scaunului, defecația incompletă /laborioasă, tenesmele rectale, hemoragia digestivă inferioară, durerea abdominală, anemia feriprivă. Ca o regulă, tulburările de tranzit recent instalate, hemoragia digestivă inferioară sau anemia feriprivă la persoane în vârstă de peste 50 de ani sunt manifestări de alarmă pentru diagnosticul de cancer colorectal. Tratamentul cancerului colorectal este fundamentat pe rezecția chirurgicală sau endoscopică (pentru leziuni precoc). Pacienții cu cancer rectal invaziv sau metastaze ganglionare necesită asocierea tratamentului chirurgical curativ cu chimio-radioterapie. Pacienții cu cancer colonic și metastaze ganglionare

beneficiază de rezecție curativă urmată de chimioterapie adjuvantă. Pacienții cu cancer colorectal metastatic (metastaze hepatice rezecabile) au o supraviețuire de aproximativ 30% dacă sunt tratați în centre cu experiență. Noii agenți chimioterapici determină o dublare sau triplare a ratei de supraviețuire în cancerul colorectal metastatic.

Bibliografie selectivă

1. Anonymus (The Clinical Outcome of Surgical Therapy Study Group). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2050 - 2059

2. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. Gastrointest Endosc 2005; 61: 1 - 7

3. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Fugueredo AT, Flynn PL, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncology 2004; 22

C & nee rul color>ect &!

4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481 - 488

5. Burt RW. Colon cancer screening. Gastroenterology 2000; 119: 837 - 853

6. Burt RW. Clinical aspects of inherited colon cancer. În: Gastrointestinal cancers. Rustgi AK, ed. Edinburgh: Saunders, 2003: 367 - 378

7. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 3373-3381

8. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 11 - 24

9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancerbase No. 5, version 2.0., Lyon:

IARC Press 2004

10. Gheorghe L, Aposteanu G, Oproiu Al, Gheorghe C, Pițigoi D, Popescu C. Colorectal cancer screening în ulcerative colitis. Rom J Gastroenterol 1994; 3: 61 - 70

11. Gheorghe L, Aposteanu G, Gheorghe C, Vadan R, Țugui L, Popescu I, et al. Clinical and epidemiological features of adenomatous polyposis coli and the risk for colorectal cancer: The Fundeni Polyposis Register. Rom J Gastroenterol 1999; 8: 97 - 105

12. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AI, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulinde în familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993; 328: 1313 - 1316

13. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. N Engl J Med 2002; 346: 1054 - 1059

14. Hussain SS, Szabó ÎL, Tamawski AS. NSAID inhibition of GI cancer growth: clinical implications and molecular mechanisms of action. Am J Gastroenterol 2002; 97: 542 - 553

15. International Union Against Cancer (UICC): Colon and rectum cancer. În: TNM classification of malignant tumours. Sobin RH, Wittekind Ch, eds; New York: Wiley-Liss, 2002: 12 - 16

16. Johnstone, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2992 - 3003

17. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. Cancer 1996; 78: 1150 - 1167

18. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer - when, why, and how? N Engl J Med 2004; 351: 1790 - 1792

19. Pappas ÎN, Jacobs DO. Laparoscopic resection for colon cancer-The end of the beginning? Engl J Med 2004; 350: 2091 - 2092

20. Rex DK, Johnson DA, Ueberman DA, Burt RW,

Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the

C J & neer>ele digestive

American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000; 95: 868 - 877

21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Roedel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731 - 1740

22. Schrag D. The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 317 - 319

23. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1618 - 1626

24. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, în familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946 - 1952

25. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-ți, Lynch HT and the ICG-HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116: 1453 - 1456

26. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Biichler MW. Colorectal cancer. Lancet 2005; 365: 153 - 165

27. Winawer S, Hetcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and raționale - update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124: 544 - 562

Cancerul hepatic?

I. Epidemiologie în raport cu originea, tumorile hepatice se clasifică în hepatocelulare, biliare și mezenchimale Oțelul I). Deoarece aproximativ 90% din cancerele hepatic sunt carcinoame hepatocelulare (HCC),

termenul de cancer hepatic este utilizat pentru a desemna această formă de cancer-Cancerul hepatocelular este una dintre cele mai frecvente tumori maligne, cu aproximativ 1 milion de cazuri noi anual și o incidență în creștere în întreaga lume. În Armenia Secvenței, HCC reprezintă cea de a 5-a cauză de cancer și cea de a doua localizare digestivă, după cancerul gastric. & raport cu mortalitatea, HCC constituie cea de a treia cauză de deces PTM cancer în lume și cauza principală de deces la pacienții cu Ciroza hepatică în

Europa. e.

Incidența HCC variază amplu pe glob-Se descriu am cu incidență crescută (30/100.000 loc), inte. TM mediară (între 3 și

30 de cazuri) și redusă (sub 3/100.000 loc). Incidența HCC este de 2 - 3 ori mai mare în >de în curs de dezvoltare comparativ cu țările dezvoltate... C; m: n m: mi, incidența este întâlnită în e

cancerle digestive

Tabelul I. Tumorile hepatice maligne primitive

Hepatocelulare
 Carcinomul hepatocelular Carcinomul fibrolamelar
 Hepatoblastomul
 Biliare
 CoJangiocarcinomul Chistadenocarcinomul
 Mezenchimale
 Angiosarcomul
 Hemangioendoteliomul epitelioid
 Embriomul
 Leiomiomul
 Rhabdomiomul
 Limfomul hepatic primitiv
 Extremul Orient (până la 36.6/100.000 loc pentru sexul masculin) și Africa (până la 48/100.000 loc pentru sexul masculin). Aproximativ 76% din totalitatea HCC se

întâlnesc în Asia. Ariile cu cea mai mică incidență sunt Europa de Nord-Vest, America de Nord, Australia și Noua Zeelandă (populația albă) (sub 5/100.000 loc), dar și în aceste țări incidența HCC a crescut de la 1.4/100.000 loc în anii 1976 - 1980 la 2.4/100.000 loc în perioada 1991 - 1995. În sudul Europei, incidența HCC la sexul masculin este de de două ori mai mare decât în restul Europei (-10/100.000 loc).

Diferențele geografice în incidența HCC reflectă intervenția unor factori predispozanți variați (ciroza hepatică, infecția cu virusurile hepatice și C, alimentele contaminate cu aflatoxine). Astfel, în Asia și Africa, infecții cronice cu virusul hepatic B (VHB) și alimentele contaminate cu aflatoxină El reprezintă principalii factori de risc, în timp ce în Europa, America de Nord și Japonia, HCC este frecvent întâlnit în asociere cu infecția cronică VHC, consumul cronic de alcool și hemocromatoză.

În toate ariile geografice și la toate populațiile, indiferent de risc, incidența HCC crește progresiv cu vârsta și este mai mare la bărbați decât la femei. Raportul favorabil sexului masculin se

Cancerul hepatic poate explica printr-o susceptibilitate crescută la HCC sau, mai degrabă, prin expunerea sporită a acestora la factori de risc din mediu (alcool, virusuri hepatice)» Raportul bărbați: femei este de aproximativ 8: 1 în ariile dezvoltate și se reduce în cazul zonelor slab dezvoltate.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Majoritatea HCC se dezvoltă în prezența injuriei cronice a parenchimului hepatic ce caracterizează diferite afecțiuni. Ca și alte cancere (colorectal, gastric), HCC este rezultatul unui proces multistadial constând în acumularea unor anomalii genetice (mutații, deleții, translocatii etc) interesând oncogene și gene de supresie tumorală. În majoritatea cazurilor, HCC se dezvoltă după apariția cirozei hepatice. Mecanismele hepatocarcinogenezei diferă, de regulă, în raport cu afecțiunea inițială.

HCC reprezintă unul din puținele cancere ai căror

factori de risc majori sunt bine definiți. Aproximativ 80% din HCC sunt întâlnite la pacienții cirofici, ciroza hepatică (Figura 1 și B), indiferent de etiologie, reprezentând cel mai important factor predispozant pentru apariția HCC. Coexistența necrozei hepatocelulare, inflamației cronice și regenerării hepatice facilitează apariția și acumularea anomaliilor genetice în cadrul procesului

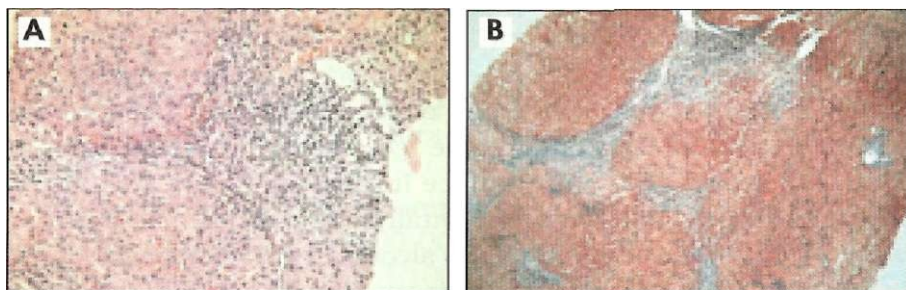


Figura 1 și B. Aspect de ciroză hepatică colorație hematoxină cozină x 20 (1A) și colorație van Gieson x 20 (1B) (colecția Dr. G. Becheanu și M. Dumbravă)

C & neere! e digestr

Tabelul". Factori de risc asociați cu dezvoltarea HCC

Factor de risc	Comentarii
Ciroza hepatică	Indiferent de etiologie, ciroza hepatică reprezintă cel mai puternic factor de risc pentru apariția HCC
Infecția VHB	Infecția cronică cu VHB se asociază cu un risc de 100 de ori mai mare de HCC comparativ cu populația ne infectată. Riscul este mai mare în prezența cirozei hepatice și contaminării cu aflatoxina E1
Infecția VHC	Incidența HCC la pacienții cu ciroză hepatică VHC este de 1 - 4%/an

Al<coolul	Incidența HCC în ciroza hepatică alcoolică este de 3 - 5%/an. Coexistența infecției VHB sau VHC crește riscul malign
Milcotoxine: Aflatoxina El	Crește riscul malign asociat cu infecția cronică VHB de aproximativ 3 ori
Hemosideroza/Hemocromatoza	Incidența HCC în hemocromatoza genetică este de 5% anual, iar riscul de deces prin HCC în timpul vieții ajunge la 45%
Contraceptivel e orale	Risc redus de apariție a HCC
Văirsta	Incidența HCC crește progresiv cu vârsta
Sexul masculin	În toate ariile geografice și indiferent de vârstă, grup etnic, etiologie, incidența HCC este mai mare la sexul masculin. Raportul bărbați: femei este de aproximativ 8: 1 în ariile dezvoltate și se reduce în cazul zonelor slab dezvoltate

le hepatocarcinogenează. Riscul dezvoltării HCC variază în aport cu etiologia cirozei hepatice, ciroza secundară infecției /HB/VHC și ciroza alcoolică având un potențial malign ennarcabil (Tabelul "). HCC este rar întâlnit în evoluția cirozei >iliare primitive sau autoimune, în timp ce hemocromatoza genetică netratată reprezintă o condiție premalignă majoră incidența HCC este de 5% anual, iar riscul de deces prin HCC

Cancevul hepatic ajunge la 45%). Mecanismul hepatocarcinogenezei în contextul hemocromatozei constă în inducerea stresului oxidativ tisular și facilitarea creșterii tumorale. Incidența HCC în cadrul bolii Wilson este redusă, probabil datorită faptului că numeroși pacienți decedează sau sunt transplantați înainte de a apariția HCC.

HCC reprezintă o complicație frecvent întâlnită în

evoluția infecțiilor cronice virale VH ȘI VHC. Infecția cronică cu VHB se asociază cu un risc de 100 de ori mai mare de HCC comparativ cu populația neinfectată. Riscul este mai mare în prezența cirozei hepatice (de proximativ 10 ori) și este invers proporțional cu vârsta la care a fost dobândită infecția. Incidența anuală a HCC la pacienții cu ciroză hepatică VHB este cuprinsă între 2% și 6.6%, în timp ce la pacienții non-cirofici riscul variază între 0.4 și 0.6%. Carcinogenii din mediu ca aflatoxina E1 pot crește riscul malign de aproximativ 3 ori. Aceste micotoxine produse de *Aspergillus flavus* contaminatează alimentele stocate în condiții impropriet de umiditate și temperatură excesivă. Mecanismul hepatocarcinogenezei asociate consumului de aflatoxine constă în mutații inactivatoare interesând gene tumoral-supresoare (p53), ce ulterior favorizează efectul promotor tumoral al VHB. În mod caracteristic, în țările slab dezvoltate, HCC se dezvoltă pe fondul infecției cronice VHB dobândită perinatal sau în copilăria precoce și afectează persoane tinere (sub 40 de ani), în stadiu noncrotic (aproximativ 40% din cazuri). Această situație poate fi prevenită prin vaccinarea universală anti-hepatită B a nou-născuților din aceste arii, soldată cu reducerea prevalenței infecției cronice VHB în copilărie de la 15% la 1% și reducerea consecutivă a dezvoltării HCC cu 60% comparativ cu persoanele neimunizate.

În ariile cu standard socio-economic dezvoltat, HCC se dezvoltă la persoane în vârstă, pe fondul cirozei hepatice secundare infecției cronice cu VHC sau consumului cronic de alcool. Incidența HCC în acest context este de 3 - 8% anual. Spre deosebire de VHB, VHC nu se integrează în genomul hepatocitelor infectate, iar apariția HCC în stadiu precrotic este

C & neer, ele digestive foarte rar întâlnită. Riscul dezvoltării HCC la pacienții cu ciroză hepatică VHC este de 1 - 4%/an. Deoarece vaccinarea anti-hepatită C nu este disponibilă, prevenirea HCC se realizează prin întreruperea progresiei infecției VHC către fibroza și

ciroza hepatică, posibilă în aproximativ 50% din cazurile tratate cu interferon pegylat și ribavirină, caracterizate prin răspuns viral susținut. Ciroza alcoolică reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea HCC în ariile în care incidența infecțiilor virale VHB/VHC este redusă. Asocierea dintre infecția cronică VHC și consumul excesiv de alcool, la peste 55 de ani, amplifică riscul apariției HCC de peste 150 de ori față de populația generală. Mecanismul hepatocarcinogenezei asociate infecției VHB/VHC este incomplet elucidat. Au fost postulate integrarea ADN-ului viral în genomul hepatocitelor (în cazul VHB) și implicarea directă a genelor virale (HBx în cazul VHB, NS3 și core în cazul VHC) în hepatocarcinogenază prin interacțiunea dintre proteinele virale și genele hepatice.

Rolul altor carcinogeni din mediu ca fumatul sau anticoncepționalele orale este insuficient documentat.

III. Metode și criterii de diagnostic

Diagnosticul HCC este fundamentat pe criterii citologice/histologice, sau pe combinația unor criterii imagistice și biologice în prezența cirozei hepatice, manifestările clinice având valoare limitată.

În absența contraindicațiilor și cu condiția ca rezultatul să influențeze decisiv conduita terapeutică, diagnosticul HCC se stabilește prin citologie aspirativă sau microhistologie realizate prin puncție biopsie eco-ghidată (Tabelul III).

În prezența cirozei hepatice, diagnosticul HCC se stabilește prin metode non-invazive: prezența unei (unor) leziuni focale intrahepatice 2 cm hipervascularizată în faza arterială și creșterea nivelului alfa-fetoproteinei (AFP) >400 ng/ml (Tabelul III). Procedurile imagistice utilizate în scopul diagnosticului sunt ecografia convențională, doppler sau cu agenți de contrast.

Cancevul hepatic

Tabelul III. Criteriile de diagnostic ale HCC După Bruix J, et al. Barcelona-2000 EASL Conference, 1001

Criterii cito-histologice

Criterii non-invazive (aplicabile doar pacienților cu ciroză hepatică)

1. Criterii imagistice combinate

Leziune focală intrahepatică 2 cm cu hipervascularizație arterială pusă în evidență prin 2 tehnici imagistice (ecografie cu contrast, computer tomografie, rezonanță magnetică nucleară, arteriografie)

2. Criterii imagistice și biologice combinate

Leziune focală intrahepatică 2 cm cu hiperascultarizație arterială pusă în evidență la CT/RMN

plus

AFP 400 nu/ml computer tomografia (CT) trifazică spira A cu contrast și rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu contrast. Sensibilitatea și specificitatea acestor metode de diagnostic este prezentată în Tabelul IV

Manifestări clinice

Deoarece majoritatea HCC se dezvoltă pe fondul afecțiunilor cronice hepatice (frecvent, ciroză hepatică), tabloul clinic este dominat de manifestările acestora, având valoare limitată pentru diagnostic. Se descriu 3 modalități clasice de prezentare: 1) agravarea stării generale în cazul pacienților cu ciroză hepatică, 2) masă tumorală palpabilă în hipocondrul drept, 3) subiecți asimptomatici, în cazul cărora tumoarea hepatică este descoperită ca urmare a aplicării metodologiei de screening (examinarea periodică imagistică asociată cu determinarea AFP).

Deoarece manifestările caracteristice afecțiunii hepatice domină tabloul clinic, prezența HCC este detectată doar în prezența simptomelor asociate cu progresia tumorală: icter, hepatomegalie tumorală, scădere ponderală/denutriție. Tumoriile avansate se pot complica cu necroză extinsă, ruptură tumorală și hemoperitoneu. Diseminarea HCC are loc inițial intrahepatic cancerelor digestive

**Tabelul IV. Metodologia de diagnostic a HCC.
După Scheurlen M et al., 2004**

Test	Sensibilitate	Specificitate
AFP serie Valoare limită 100 nu/ml Valoare limită 1.000 nu/ml	++	(+) + 4
Ecografie Convențională cu contrast	++	++
RMN	++	++
CT cu contrast	++	++ - + -

dând naștere caracterului multicentric, prezent în aproximativ 40% din cazuri la momentul diagnosticului. Metastazele extralipatice interesează limfoganglionii loco-regionali, plămânul, sistemul osos și SNC. Numeroase manifestări paraneoplazice pot acompania HCC (Tabelul V), îndeosebi poliglobulia (10% dintre pacienți) și hipoglicemia simptomatică (5% dintre pacienți); prezența acestor manifestări la un pacient cu ciroză hepatică este de natură a determina investigații prompte pentru suspiciunea de HCC.

Modalitatea de prezentare sub formă de masă/hepatomegalie tumorală este rar întâlnită în aria noastră geografică și pe fondul cirozei hepatice. Ficatul dens, cirotic împiedică tumoarea să se dezvolte, iar funcția hepatică restantă este rapid compromisă determinând insuficiență hepatică și deces înainte ca tumoarea să atingă dimensiuni remarcabile. Hepatomegalia/masa abdominală palpabilă, acompaniată de durere abdominală, denutriție și alterarea stării generale este modalitatea de prezentare a HCC la populația din Africa subsahariană.

Teste de laborator și markeri tumorali

Nu există teste biologice evocatoare pentru diagnosticul F [CCîn evoluție, progresia tumorală se asociază cu creșterea progresivă a nivelului transaminazelor, fosfatazei alcaline (FALC) și/sau lactic

Ceance-rut hepatic

Tabelul V. paraneoplazice asociate cu HCC			
Sindroairie	Hematolo	Poliglobulie (eritrocitoză/policitemie)	
		Hipereozinofilie	
Sistem endocrin	Sistem	Hipoglicemie	
		Sindrom Cushing	
		Hiperestrogenemie	
		Hiper tiroidi's m	
Metabolic	Metabolic	Sindrom carcinoid	
		Porfirie	
		Hipercalcemie	
		Hipo fo's fatemie	
Neurologic/ Demielinizare Polimiozite Leucoencefalopatie Poliartrite	Neurologic/ Demielinizare Polimiozite Leucoencefalopatie Poliartrite	Hipercolesterolemie	
		m uscukuscheletal Encefalo-mielită	
		cronică Poliradiculoneuropatii	
		mutifocală necrotizantă	
Dermatologic	Dermatologic	Dermatomiozită	
		Semn Leser-Trelat	
		Pitiriazis	
		Lichen	
Altele (cardiovasculare)	Altele (cardiovasculare)	HTA	
		Tromboflebita migratorie	

dehidrogenazei (LDH). Poliglobulia datorată producerii extrarenale de eritropoetină și hipoglicemia pot atrage atenția asupra diagnosticului.

Alfa-fetoproteina (AFP) este o glicoproteină cu greutate molecu fără de 72 kD produsă în cantități mari în viața intrauterină, a care concentrație scade după naștere la valori < 5 nu/ml. Nivelul AFF este crescut la 50 - 90% din pacienții cu HCC, în funcție de tipul și dimensiunile turtorii. Astfel, aproximativ 50% din tumorile mici măsurând < 5 cin, se asociază cu creșterea ușoară/moderată a AFI (< 400 nu/ml). Hepatoblastomul se

caracterizează prin valori mar ale AFP o 1.000 nu/ml) în timp ce în carcinomul fibrolamelar's*

(ancevele digestive întâlnesc valori normale. Spec i ficitatea AFP este limitată de valorile crescute întâlnite în hepatitele cronice virale (îndeosebi în puseurile de activitate), ciroza hepatică și post-rezecție hepatică.

Desy-carboxi-protrombina (DCP) este un alt marker tumoral produs de HCC, cu specificitate mai mare, dar sensibilitate mai mică decât AFP.

Metode imagistice

Detecția și caracterizarea HCC prin modalități imagistice este fundamentată pe diferența spontană și la administrarea de contrast dintre țesutul tumoral și parenchimul hepatic înconjurător. Toate tehnicile imagistice au valoare limitată în detecția HCC pe fondul cirozei hepatice datorită prezenței nodulilor de regenerare, fibrozei și modificărilor vasculare ce afectează tehnicile imagistice cu utilizare de contrast intravenos. De aceea, diagnosticul HCC în prezența cirozei hepatice necesită angajarea unor tehnici imagistice complementare. Din punct de vedere imagistic, HCC se poate prezenta sub formă de 1) masă solitară, 2) masă dominantă înconjurată de noduli sateliți, 3) noduli multifocali sau 4) tumoare difuz infiltrativă.

Aspectul ecografic al HCC variază în raport cu histologia și dimensiunile tumorale. Majoritatea HCC mici (o cm) sunt hipoecogene, omogene. Leziunile mari sunt hiperecogene și neomogene datorită prezenței necrozei, hemoragiei, fibrozei și degenerării grase intratumorale (Figura 2). În cazurile avansate, ecografia pune în evidență trombozazinvazia venei porte (Figura 3), venelor hepatice și duetului biliar. Diagnosticul diferențial cu nodulii de regenerare și nodulii displaziei cu dimensiuni de 0.5 - 1.5 cm este dificil. Sensibilitatea ecografiei în detecția nodulilor HCC pe fondul cirozei hepatice este de numai 50%, iar specificitatea de aproximativ 98%; de aceea, ecografia convențională ca metodă singulară este considerată inadecvată pentru detecția și caracterizarea

leziunilor de dimensiuni reduse, pe fondul cirozei hepatice. Ecografia Doppler color este utilă pentru identificarea vascularizației tumorale și prezenței trombilor în vena portă

9S

Cancerul hepatic

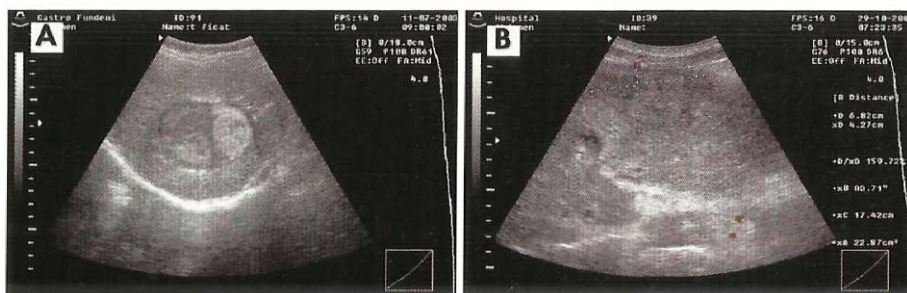


Figura 2 și B. Aspect ecografic de nodul solitar de carcinom hepatocelular cu ecostructură mixtă, hiper-hipoecogenă, dezvoltat pe fondul unei ciroze hepatice compensate cu virus hepatic O (2A) și aspect solitar masiv de carcinom hepatocelular de lob stâng hepatic, grefat pe ficat cirotic (2B)

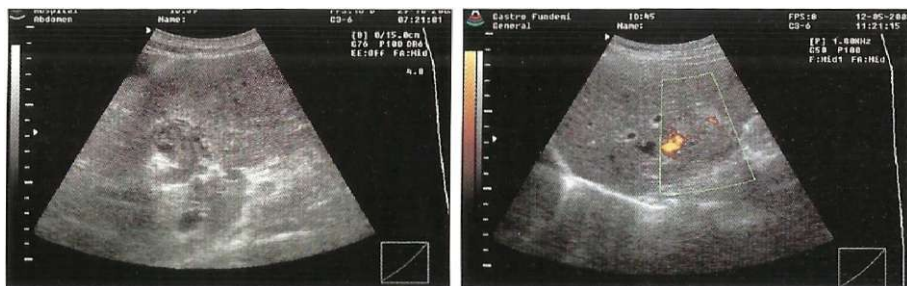


Figura 3. Aspect ecografic de carcinom hepatocelular complicat cu tromboză de venă portă

Figura 4. Ecografie doppler power ce evidențiază hipervascularizația tumorală caracteristică carcinomului hepatocelular

(Figura 4), venele hepatice sau vena cavă inferioară.

Datorită vizualizării multiplanare, în timp real a leziunilor, ecografia este metoda ideală pentru ghidarea biopsiei tumorale, precum și pentru ghidarea procedurilor ablativ percutanate (injectare de alcool sau radiofrecvență). Recent, ecografia cu contrast (microbubble) a dovedit o sensibilitate superioară pentru detecția și caracterizarea nodulilor HCC pe fondul cirozei hepatice. Combinația ecografiei cu determinarea AFP constituie metodologia de screening a HCC la pacienții cu afecțiuni cronice hepatice.

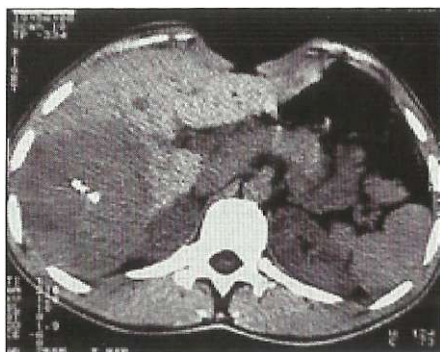
100 e

ancerele digestive

(colecția Prof. Dr. S. Georgescu)

Figura 5. Aspect computer tomografie

(CT) de carcinom hepatocelular – masă dominantă înconjurată de noduli sateliți



CT trifazică spirală, caracterizată prin achiziția rapidă a imaginilor combinată cu administrarea substanței de contrast intravenos într-un singur bolus, a crescut sensibilitatea de detecție a leziunilor mici, pe fondul cirozei hepatice. Tumorile mici sunt leziuni vasculare ce se încarcă cu contrast rapid în faza arterială și devin izodense cu parenchimul hepatic în faza portală, în timp ce tumorile mari au un pattern heterogen în faza arterială (Figura 5). Diagnosticul diferențial cu nodulii displaziei este fundamentat pe absența încărcării cu contrast în faza

arterială și priza omogenă de contrast, asemănătoare parenchimului adiacent, în faza portală. Sensibilitatea CT spirale cu contrast în două faze pentru detecția HCC la pacienții cu ciroză hepatică este redusă, aproximativ 30%. Injectarea unei cantități mici de ulei iodizat în artera hepatică determină retenția acesteia la nivelul leziunilor de HCC. Sensibilitatea acestei tehnici variază între 40% (tumori mici, bine diferențiate) și 90% (tumori mari, slab diferențiate) în raport cu dimensiunea și gradul de diferențiere tumorală.

La RMN, leziunile de HCC se caracterizează prin hiposemnal în T_1 și hipersemnal în imaginile T_2 . Utilizarea RMN dinamice cu contrast (gadolinium, ferumoxid, contrast hepatobiliar) crește acuratețea de detecție a leziunilor mici până la 80 - 95%.

Principiul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) este fundamentat pe metabolismul aerob activ al glucozei la nivelul celulelor maligne. Analogul glucozei, fluoro-deoxi-glucoza (FDG) competi-

„RHR/STIAN TE Fi/ CCC

— i

2016

cancerul hepatic ționează cu transportul glucozei la nivel membranar și citoplasmatic. Tumorile mari, moderat/slab diferențiate sunt bine definite la FDG-PET datorită activității metabolice imense. Sensibilitatea FDG-PET în diagnosticul HCC este de aproximativ 50%. Rolul cel mai important al FDG-PET constă în detecția diseminării extrahepatice a HCC, ce nu a fost detectată la CT sau RMN.

Data fiind variabilitatea aspectului amalgistic” al HCC (în raport cu dimensiunile, tipul histologic, gradul de diferențiere tumorală) și dificultatea diagnosticului diferențial cu nodulii de regenerare, orice leziune localizată într-un ficat cirotic ce nu îndeplinește criteriile de chist sau hemangiom hepatic trebuie considerată și

evaluată ca un posibil HCC.

Examenul histologic

Macroscopic au fost descrise 3 forme de HCC: nodular, masiv și difuz. În general, hepatocitele maligne au un aspect asemănător hepatocitelor normale (Figura 6). OMS recunoaște 5 tipuri de HCC: trabecular, pseudoglandular (acinar), schiros, solid (compact) și fibrolamelar. Cu excepția hepatocarcinomului fibrolamelar, celelalte tipuri histologice nu au un impact substanțial asupra prognosticului. Gradarea histologică, cu valoare prognostică, se realizează după Edmonson și Steiner și cuprinde 4 grade, în raport cu gradul de diferențiere al celulelor neoplazice, de la gradul I (tumori bine diferențiate) până la gradul IV (tumori anaplastice, cu celule izolate, ce nu se mai aseamănă cu hepatocitele normale).

Figura 6. Aspect histopatologic de carcinom hepatocelular (HE x 40)

(colecția Dr. G. Becleanu și M. Dumbravă)

IfșX ifă.

vă A”.

w Itt, s» *

— * Mi.”...

SA

t» < r

„* - «”.

1 în, - io?

G* n cere le digestivă

Hepatocarcinomul fibrolamelar reprezintă aproximativ 5% din totalitatea HCC, este întâlnit îndeosebi la tineri (20 - 30 de ani), are o distribuție egală la ambele sexe și rareori apare în evoluția cirozei hepatice. Se caracterizează prin prezența a multiple septuri fibroase intratumoral și celule maligne mari, poligonale. Diagnosticul este dificil, atât tehnicile imagistice, cât și determinarea AFP și, uneori, chiar examenul microscopic fiind necaracteristice. Prognosticul hepatocarcinomului

fibrolamelar este mai bun decât în celelalte forme, ca urmare a diseminării tardive și unei rate mari de operabilitate în absența cirozei hepatice.

Stadializare

Au fost descrise mai multe sisteme de stadializare a HCC: sistemul „tumor-node-metastasis” (TNM), clasificarea Okuda, clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer (BELC), clasificarea utilizată de Societatea Japoneză, scorul propus de Programul Italian împotriva Cancerului Hepatic (CLIP) etc. Ele au ca scop încadrarea pacienților în grupuri de prognostic omogene și alegerea regimului terapeutic optim. Sistemul TNM (Tabelul VI) - recomandat de American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union International Contre le Cancer (UICC)) este fundamentat strict pe criterii tumorale și are acuratețe limitată pentru predicția severității și a ratei de supraviețuire. Clasificările care includ criterii clinice și paraclinice ce reflectă statusul de performanță și starea funcțională a ficatului (clasificarea Okuda, BELC, CLIP) sunt preferate în practică deoarece au o valoare predictivă superioară (Tabelele VII, VIII, IX). Aceste sisteme de stadializare permit caracterizarea unor grupe de pacienți ce beneficiază de modalități terapeutice distincte: rezecție/transplant, distrucție tumorală locală, tratament chimioterapie experimental sau tratament paliativ.

IV. Screening și supraveghere

Screeningul HCC este justificat de frecvența crescută în anumite grupuri cu risc, asociată cu o morbiditate și o mortalitate specifică semnificativă.

Cancevul hepatic

Tabelul VI. Stadializarea TNM a cancerului hepatocelular 2002 U ICC TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed.

Tumoarea primitivă (T)	Adenopatii regionale (N) *	Meta staze la distanță (M)	Stadiu
Tx	Nx	Mx	Stadiu

Tumoarea primară	Ganglionii	Prezența	ul I:
nu poate fi evaluată	regionali	metastazelor	TIN
To Nu există evidența tumorii primare	nu pot fi evaluați	Ia distanță nu poate fi evaluată	OM0 Stadiul ”: T2N
TI Tumoare solitară. fără invazie vasculară	No Fără metastaze ganglionare regionale	Mo Fără metastaze la distanță	OM0 Stadiul IHA: T3N
T2 Tumoare solitară cu Invazie vasculară sau tumori multiple. niciuna peste 5 cm	NI Prezența metastazelor În ganglionii regionali.	MI Prezența metastazelor la distanță	OM0 Stadiul IIIB: T4N
În diametrul maxim	Limfoganglionii regionali sunt:	la distanță	OM0 Stadiul IIIC: Oricare T. NIM
T3 Tumori multiple, de peste 5 cm diametru sau tumoare unică afectând un ram major al venei porte sau venelor hepatice	hilari, hepatici (de-a lungul arterei hepatice), periportali (de-a lungul venei porte), de-a lungul venei cave inferioare și		Stadiul IV: Oricare T. oricare N, Mi
T4 Tumoare sau tumori cu invazie	deasupra venelor renale (cu		

directă în organele adiacente. alte decât colecistul sau cu penetrarea peritoneului visceral	excepția ganglionilo r frenici Inferiori)		
--	--	--	--

Pentru clasificarea PTNM a HCC este necesară examinarea a minimum 3 limfoganglioni locoregionali

Datorită prognosticului nefast asociat cu tumorile avansate și rezultatelor dezarmante ale terapiei conservatoare, singura strategie eficientă pentru reducerea mortalității prin HCC constă în detecția precoce a acestuia prin screeningul/supravegherea pacienților cu risc crescut, în scopul rezecției curative, transplantului hepatic sau distrucției (ablației) percutanate. Grupul cu risc crescut de HCC este reprezentat de pacienții cu ciroză hepatică, îndeosebi dacă etiologia este virală, alcoolică sau hemocromatoza. Includerea în programele de screening este recomandată numai pentru pacienții în cazul cărora pot fi aplicate procedurile curative:

C & neerele digestive

rabelul VIL Sistemul de stadializare Okuda. După Okuda K, et al 1985.

Parametru clinic	Valoare limită	Punctaj
Dimensiune a tumorii (suprafața de secțiune determinat ă imagistic)	< 50%	1
	50%	0
Ascita	prezentă	1
	absentă	0
Albumina	3	0

serică		
	< 3	1
Bilirubina	< 3	0
serică		
	3	1
Număr de		Stadiu
puncte		
0		1
1 - 2		2
3 - 4		3

rab Clasificarea Barcelona Clinic Liver
elul VIII. Cancer destinată evaluării candidaturii
pacienților cu HCC pentru tratament
lupă Llovet JM,
et al 1999

Sta diul HCC de	Status	Stadiul	Funcția
de		tumorii	hepatică
performanță			
Sta diul A (pre coce)			
A1	O	unică, < 5 cm	Fără HTP*, BR** normală
A2	O	unică, <5 cm	Prezența HTP, BR normală
A3	O	unică, <5 cm	Prezența HTP, BR crescută
A4	O	3 noduli, < 3 cm	Child Pugh A-B
Sta diul B	O	mare/mult în odul ar a	Child Pugh A-B

(intermediar)				
diul C (avansat)	Sta 1 - 2	Invazie vasculară sau diseminare extrahepatică	Child Pugh A-B	
diul D (terminal)	Sta 3 - 4		Child Pugh C	

— HTP - hipertensiune portală; BR - bilirubină

105

C/Jancevul hepatti

Tabelul IX. Scorul CLIP

The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)

Investigators, 1998, 2000

Variabila	Scor
Scorul Child Pugh A B C	O w 1 2
Morfologia tumorală Uninodular, extensie <1 2 50% Multinodular, extensie < 50% Masiv sau extensie 50%	O
AFP < 400 nu/ml 400 nu/ml 1	O
Tromboza venei porte absentă prezentă	O 1
Scor CLIP Supraviețuire medie (luni)	Supraviețuire la 1 an (%)
O 35.7	84
1 22.1	66
2 8.5	45

3 6.9	36
4 - 6 3.2	9

ciroza hepatică clasa Child-Pugh A (populația ideală pentru screening), Child-Pugh B fără contraindicații sau condiții asociate ce împiedică intervențiile radicale. Pacienții în clasa Child-Pugh C sunt destinați transplantului hepatic. Dacă transplantul hepatic nu este disponibil sau pacienții nu sunt eligibili, supravegherea acestui grup este lipsită de sens.

În momentul actual, metodologia de screening constă în determinarea AFP și ecografie hepatică la 6 luni interval. Studiile de progresie tumorală au demonstrat că intervalul scurs de la tumoarea nedetectabilă până la detecția unei leziuni de 2 cm este de 4 - 12 luni. De aceea, intervalul de supraveghere recomandat pentru's/e digestive cm la pacienții cu ciroză detecția unei tumori mai mici de 3

hepatică este de 6 luni. Ig destinate detecției HCC

Rezultatele programelor de screenir sensibilității relativ precoce sunt imperfecte, îndeosebi d detecția leziunilor HCC reduse a ecografiei convenționale pent, ge adaugă Upsa de stan.

mici pe fondul cirozei hepatice. La acesta stigării persoanelor pozitive dardizare a metodologiei destinate inve Q-ți cu înaltă rezoluție, (ecografia Doppler/cu agenți de contra eficienta limitată RMN cu contrast, pune ție ghidată îmi a terapiei disponibile... iperecogen la ecografia de

Detecția unui nodul hipo sau h\Lică ridică suspiciunea unu. screening la un pacient cu ciroză hepatje - n acâte situații nu este HCC. Deși metodologia de confirma recomandat de Societatea standardizată, următorul algoritm este ci \ re n\ e - e Jt ci /tt - ASL) (Figă 7).

buropeană pentru Studiul Ficatului (E; a hepatică pentru riscul apariției Figura 7. Supravegherea pacienților cu ciroză stului pozitiv

HCC Procedura de confirmare a țes: **r** după Bruix J, et al. Barcelona-2000 EASL Confer e, 2001

Lepatica

Pacient cu ciroză he) în eco AFP Supraveghere la 6 luni prin -

D unui
etecția nodul hepatic

1
cm

1
< 2 cm I

2 cm 1
1

F AFP 400
NAB* ng/m 1

< 1 cm Eco/3 luni i

Absenta nodulului hepatic **f ***

AFP **f** AFP normală

CT/RMN/Ag** M

			r
		C spiral	
T			
1			
IC			
C			
	1	1	V

luă supravegherea HCC*** Conținut + AFP/6 luni

— Arteriografie; *** - vezi Tabelul III

FNAB - biopsie ghidată cu ac fin; Ag - art

C /anceâu! hepatic

Cea mai eficientă strategie destinată reducerii globale a mortalității prin HCC este reducerea ratei infecțiilor virale VH ȘI VHC în ariile endemice. Vaccinarea împotriva hepatitei B s-a dovedit una dintre cele mai eficiente strategii în acest scop; dată fiind secvența temporală de 3 - 4 decade între infecția VHB și apariția

HCC pe fondul cirozei hepatice VHB, rezultatele programelor de vaccinare vor deveni evidente abia peste câteva decade. Deoarece nu există încă un program de vaccinare împotriva VHC, strategiile preventive au ca scop reducerea transferului VHC prin sânge și produse de sânge, ace și instrumentar contaminate, contact sexual neprotejat etc. Tratamentul cu interferon (convențional/pegylat) și ribavirină al pacienților cu hepatită cronică VHC se asociază cu o rată de eradicare a infecției virale de aproximativ 50%. Numeroase studii au demonstrat că incidența HCC diminuează semnificativ în cazul pacienților cu hepatită cronică VHB sau VHC responsivi la tratamentul antiviral comparativ cu cei fără răspuns viral susținut.

VI. Principii terapeutice

Dintre modalitățile terapeutice destinate HCC numai rezecția și transplantul hepatic au potențial curativ cert (Tabelul X). Celelalte modalități terapeutice sunt paliative deși pot fi utilizate în combinație cu rezecția hepatică sau transplantul hepatic. Scopul tratamentului și modalitățile terapeutice diferă în raport cu stadiul tumoral (Tabelul XI).

Tratamentul curativ al HCC

Rezultatele tratamentelor radicale destinate HCC (rezecție, transplant, ablație locală) sunt dificil de evaluat deoarece nu există studii randomizate și controlate care să compare aceste metode, iar istoria naturală a HCC precoce nu este cunoscută, majoritatea pacienților în acest stadiu fiind tratați (studiile istorice arată o rată de supraviețuire la 3 ani în cazul pacienților cu ciroză hepatică Child A și un singur nodul tumoral de 65%).

În prezent, excizia radicală a tumorii prin rezecție chirurgicală ică

ceva/e cdtgestr

Tabelul X. Modalitățile terapeutice destinate HCC
Nguyen MH and Keeffe EB, 2003

Modalități terapeutice cu potențial curativ

Rezecția hepatică Transplantul hepatic

Modalități terapeutice cu potențial paliativ

Distrucția (ablația) tumorală locală

Injectarea percutanată de etanol (PEI) Ablatia prin radiofrecvență (RFA) Coagularea termică (microwave coagulation therapy) Chemoembolizarea (TACE) Chimioterapia intraarterială Criochirurgia

Radioterapia (externă sau internă) Chimioterapia sistemică Terapia hormonală Imunoterapia Terapia genică sau hepatectomia totală urmată de transplant hepatic rep>rezintă unica modalitate terapeutică curativă a HCC. Rezeția h<epatică (Figura 8) are rezultate excelente la pacienții cu HCC dezvoltat în parenchimul non-cirotic (supraviețuirea la 5 ani: 60 - 70%); din păcate, numai aproximativ 5% din HCC în aria noastră geografică îndeplinesc această condiție. În cazul pacienților cu ciroză hepatică, sunt necesare criterii de selecție riguroase; candidații ideali pentru rezeție sunt pacienții cu un singur nodul HCC și funcție hepatică bine conservată (BELC AI) (Figură 9). Conservarea funcției hepatice este definită prin absența hipertensiunii portale (absența varicelor, splenomegaliei, trombocite 100.000/mme) și valori normale ale bilirubinei serice; din păcate, numai 5 - 10% dintre pacienții cu HCC apărut pe fondul cirozei hepatice îndeplinesc aceste criterii. În aceste cazuri, rezeția hepatică constituie prima linie terapeutică și se asociază cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 70%. La acești candidați ideali, selecția pentru rezeție sau transplant hepatic este dificilă

C & nee rul hep & tic

Tabelul XI. Terapia HCC în raport cu stadiul tumorii
După Scheurlen M et al., 2004

Stadiu	Caracterizare	Scopul terapiei	Tratament
Prerecoce	Nodul unic <5 cm sau < 3 noduli, < 3 cm fiecare (BELC A, Okuda 1 - 2, UI	Curativ	Rezeție/Transplant/Ablatie locală (în funcție de criteriile tehnice și funcționale de

	CC I-III A, (IV A))		rezecabilitate)
Int ermedia r	3 noduli sau minimum un nodul >5 cm (BELC B, Okuda 1 - 2, UICC IV A)	Pa liativ	Terapie locală: chemoembolizare transarterială (TACE), ablație prin radiofrecvență (RFA), termoterapie laser (LITT), injecție etanol percutanată (PEI)
Av ansat	Invazie vasculară majoră, diseminare extrahepatică (BELC C, Okuda 1 - 2, UICC IIIB, IV A, 1VB)	Pa liativ	Terapie locală: TACE, RFA, LITT, PEI, studii experimentale chimioterapie sistemică
Ter minal	Status de performanță sever redus, ciroză Child C, stadiu tumoral avansat (BELC D, Okuda 3, L/ICC neclasificabil)	Pa liativ	Tratament simptomatic

și trebuie să ia în considerare resursele existente (experiența locală, disponibilitățile tehnice, existența grefei). Prognosticul este mai puțin favorabil în cazul pacienților cu hipertensiune portală relevantă (BELC A1; supraviețuire la 5 ani - 50%) sau cu hipertensiune portală și valori crescute ale bilirubinei (BELC A3; supraviețuire la 5 ani - 25%). Mortalitatea asociată cu rezecția hepatică pentru HCC la pacienții cu ciroză hepatică variază între 5% și 20%. Principala problemă a rezecției hepatice comparativ cu transplantul este rata crescută a recidivelor ce atinge 50% la 3 ani și 70% la 5 ani. Factorii asociați cu

recidiva tumorală sunt no

Cancerale digestive

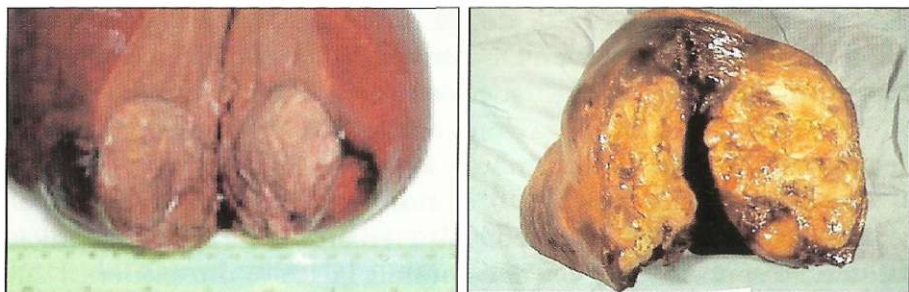


Figura 8. Piesă de rezecție hepatică: carcinom hepatocelular la un pacient fără ciroză hepatică (colecția Prof. Dr. În inel Popescu)

Figura 9. Piesă de rezecție hepatică: carcinom hepatocelular la un pacient cu ciroză hepatică (colecția Prof. Dr. Innel Popescu)

microinvazia vasculară, prezența micronodulilor sateliți și gradul redus de diferențiere.

Transplantul hepatic este cea mai eficientă procedură de tratament a HCC deoarece prezintă avantajul îndepărtării tumorii împreună cu ficatul cirotic, cu potențial premalign. Candidații ideali pentru transplant sunt pacienții cu un singur nodul, având sub 5 cm diametru sau cel mult 3 noduli având cel mult 3 cm fiecare, fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică (criteriile Milano). Aplicarea acestor criterii determină o supraviețuire la 5 ani de 60 - 70%, cu o mortalitate postoperatorie de 3% și o rată a recidivelor de 15%. Pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată (Child și C) și HCC multinodular (o noduli, o cm) în stadiile UICC și II, transplantul hepatic reprezintă prima linie terapeutică. O problemă importantă a pacienților cu ciroză hepatică decompensată și HCC greșit, este durata de așteptare pe lista de transplant hepatic, interval în care afecțiunea malignă poate progresa, nemaiîndeplinind criteriile de

eligibilitate. Pentru a contracara această problemă, la pacienții cu HCC dezvoltat în evoluția cirozei hepatice au fost promovate o atitudini menite să scurteze durata de așteptare sau să mențină criteriile de eligibilitate

C & neer>ui hepatite: 1) amendarea scorului de includere pe lista de așteptare – Model for End-Stage Liver Disease (MELD): pacienții cu nodul unic primesc 20 de puncte, iar pacienții cu 2 sau 3 noduli – 24 de puncte; 2) transplantul de la donator viu; 3) menținerea criteriilor de eligibilitate prin chemoembolizare și radiofrecvență.

Injectarea percutanată de etanol (PEI) este o modalitate terapeutică bine tolerată, cu eficiență remarcabilă în tumorile mici solitare. Răspunsul complet este întâlnit la 100% din pacienții cu leziuni sub 2 cm, 80% din pacienții cu noduli HCC sub 3 cm și 50% din pacienții cu leziuni cuprinse între 3 și 5 cm. Supraviețuirea la 5 ani este de 40 – 60%, în funcție de clasa Child, iar recidiva tumorală apare la 50% din pacienți la 3 ani și 70% la 5 ani, date similare celor post-rezecție. De aceea, PEI reprezintă principala alternativă terapeutică pentru pacienții non-rezecabili, non-transplantabili, cu tumori mici (sub 5 cm), multiple (sub 3 noduli) și recidive tumorale. Este contraindicată în cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată, cu tulburări severe de coagulare sau ascită, precum și în cazul tumorilor subcapsulare, îndeosebi la nivelul domului hepatic. Eșecul PEI se datorează plasării inadecvate a acului la nivelul tumorii, cu alcoolizarea incompletă a acesteia, sau prezenței septurilor intratumorale. În prezent, PEI este considerată metoda percutanată standard pentru distrucția tumorală locală. Alte metode ablativ termale ca radiofrecvența (RFA), ablația cu microunde (MWCT), crioterapia sau laserterapia sunt metode mai scumpe, ale căror costuri și eficiență pe termen lung comparativ cu PEI necesită evaluare în cadrul unor studii randomizate. Dintre aceste metode, RFA reprezintă o alternativă promițătoare în termenii eficienței, deși este grevată de o rată mai mare; are de reacții adverse și de o aplicabilitate limitată.

Tratamentul paliativ al HCC

Embolizarea (TAIE) este metoda cea mai larg utilizată pentru tratamentul HCC non-rezecabil. Obstrucția arterei hepatice determină necroza HCC - tumoare intrins vascularizată. Agenții embolizanți

11 - 2

celele digestive

(de regulă, gelatina) se administrează împreună cu chimioterapia selectivă intraarterială mixată cu lipiodol - chemoembolizare (TACE). Doxorubicina, cisplatinul și mitomicina reprezintă cei mai utilizați agenți chimioterapici antitumorali. TAIE se asociază cu un răspuns parțial la 15 - 55% dintre pacienți și încetinește semnificativ ritmul de progresie tumorală, fiind metoda preferată pentru pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic. Rata de supraviețuire la 2 ani a pacienților tratați prin TACE într-o metaanaliză recentă este de 41% comparativ cu 27% în cazul pacienților netratați. Selecția pacienților destinați TACE este o problemă importantă. TACE cu doxorubicină (3 - 4 sesiuni/an) este recomandată pacienților non-eligibili pentru tratamentul chirurgical, cu funcție hepatică conservată, HCC multinodular asimptomatic, fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată (clasele Child și C), insuficiență hepatică sau tromboză de venă portă trebuie excluși datorită riscului ischemiei hepatice.

Rezultatele chimioterapiei sistemice pentru HCC sunt slabe. HCC este chimiorezistent la agenții terapeutici actualmente disponibili. Rate reduse de răspuns terapeutic (-15%) au fost asociate cu administrarea de doxorubicină, 5-FU, mitoxantrone, cisplatin, mitomicină și gemcitabină. Niciun agent și nicio combinație terapeutică nu și-a dovedit eficiența cu privire la creșterea supraviețuirii în terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau paliativă. Ca urmare, în momentul actual chimioterapia sistemică nu își găsește locul în tratamentul cancerului hepatic, exceptând pacienții incluși în studii clinice.

Abordarea multimodală a HCC a fost amplu studiată cu scopul reducerii ratei recidivelor după terapia curativă (rezeecție, transplant și, probabil, PEI).

Concluzii

HCC este una dintre cele mai frecvente tumori maligne, cu aproximativ 1 milion de cazuri noi anual și o incidență în creștere în

y >

C & neerui hepatic întreaga lume. Reprezintă cea de a 5-a cauză de cancer și cea de a doua localizare digestivă, după cancerul gastric. Ciroza hepatică secundară infecțiilor cu virusurile hepatice, consumului cronic de alcool și hemocromatozei ereditare reprezintă cei mai importanți factori de risc.

Deoarece majoritatea HCC se dezvoltă pe fondul afecțiunilor cronice hepatice (frecvent, ciroză hepatică), tabloul clinic este dominat de manifestările acestora. Semnele asociate HCC precoce sunt adeseori ignorate, prezența acestuia fiind detectată doar în prezența simptomelor asociate cu progresia tumorală: icter, hepatomegalie tumorală, scădere ponderală/denutriție.

Diagnosticul HCC este fundamentat pe criterii citologice/histologice obținute prin biopsie ghidată imagistic sau pe combinația unor criterii imagistice (prezența unei leziuni focale intrahepatice >2 cm hipervascularizată în faza arterială) și biologice (AFP 400 nu/ml), în prezența cirozei hepatice. Procedurile imagistice utilizate în scopul diagnosticului sunt ecografia convențională/cu contrast, CT trifazică spirală cu contrast și RMN cu contrast.

Sistemele de stadializare care iau în considerare statusul de performanță și starea funcțională a ficatului (clasificarea Okuda, BELC, CLIP) sunt recomandate în practică deoarece permit definirea unor grupe de pacienți ce beneficiază de modalități terapeutice distincte: rezeecție/transplant, distrucție tumorală locală, tratament chimioterapie experimental sau tratament paliativ.

În momentul actual, screeningul HCC se realizează

prin determinarea AFP și ecografie hepatică la 6 luni interval în cazul pacienților cu ciroză hepatică ce beneficiază de terapie curativă (Child-Pugh și Child-Pugh B fără contraindicații sau condiții asociate ce împiedică intervenția terapeutică curativă).

Dintre modalitățile terapeutice destinate HCC numai rezecția și transplantul hepatic au potențial curativ cert. Ele se asociază cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 70% în cazuri bine selecționate, rezecția hepatică fiind grevată însă de un număr mult mai mare de recidive. PEI este o modalitate terapeutică standard de

CZ & neer>ei e digestive distrucție tumorală locală, având eficiență remarcabilă în tumorile mici solitare, alternativele fiind reprezentate de metodele ablativ termale (RFA, MWCT, crioiterapia, laser terapie). TA ȘI TACE reprezintă cea mai bună alternativă terapeutică în cazul HCC nonrezecabil; este recomandată pacienților non-eligibili pentru tratamentul chirurgical, cu funcție hepatică conservată, HCC rr. ultinodular asimptomatic, fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică. În momentul actual, chimio-radioterapia sistemică nu este recomandată pentru tratamentul HCC, exceptând pacienții incluși în studii clinice. Abordarea multimodală a HCC este destinată reducerii rati recidivelor după terapia curativă (rezecție/transplant).

Bibliografie selectiva

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chein CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men în Taiwan. Lancet 1981; ii 1129 - 1133

2. Bruix J, Sherman Mr Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Confeience. J Hepatol 2001; 35: 421 - 430

3. Chang MH, Chen CJ, L-ai Klă, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma în children. N Engl J Med 1997; 336: 1855.1859

4. Chang MH, Shau WY, Cheri. CJ, et al. The Taiwan Childhood Hepatoma Study Group: hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. JAMA 2000; 284: 3040 - 3042

5. Child CG III, turcotte JG. Surgery in portal hypertension. In Child CG III, ed. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia, WB Saunders, 1964: 50

6. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463 - 472

7. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B: the eUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995; 21: 77 - 82

8. Gheorghe L, Popescu I, Ia-zob R, Iacob S, Gheorghe C. Predictors of c. neeru IA ep & tic death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. Transplant Int 2005; 18: 572 - 576

9. Imai I, Kawata S, Iamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1998; 129: 94 - 99

10. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. Liver Int 2005; 25: 16 - 27

11. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BELC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 329 - 338

12. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907 - 1917

13. Majno P, Giostra E, Morel P, Hadengue A, Mentha G, for the Geneva Liver Cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. J Hepatol 2005; 42: S134-S143

14. Nguyen MH, Keeffe EB. Treatment of hepatocellular cancer. In: Gastrointestinal Cancers. Rustgi

AK, ed. Edinburgh: WB Saunders 2003:

605 – 622

15. Okuda K, Ohtuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis în relation to treatment: study of 850 patients. Cancer 1985; 56: 918 – 924

16. Popescu I, Ciurea S. Tumorile maligne primare ale ficatului. În: Chirurgia ficatului, Popescu I, ed. București: Editura Medicală Carol Davila, 2004: 387 – 410

17. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JJ, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646 – 651

18. Schäfer DF, Sorrell MI. Hepatocellular carcinoma. Lancet 1999; 353: 1253 – 1257

19. Scheurlen M, Brambs H-J, Gassel H-J. Hepatocellular carcinoma. În: Gastrointestinal and Liver Tumors; Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 261 – 279

20. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic sistem for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. Hepatology 1998; 28: 751 – 757

21. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic sistem for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000; 31: 840 – 846

22. U ICC TNM Classification of Malignant Tiimours: Liver (ICD-O C22), 6, h ed. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. Denver: John Willey bn. Sons Inc, bth ed, 2002: 81 – 86

Cancerul pancreatic

I. Epidemiologie

Deoarece peste 90% din cancerele pancreatice sunt adenocarcinoame ductale, termenul de cancer pancreatic este utilizat, în mod generic, pentru a desemna această formă de cancer. Aproximativ 70% din adenocarcinoamele ductale pancreatice sunt localizate la nivel cefalic. Adenocarcinomul pancreatic reprezintă cea de a patra cauză de cancer la bărbați și cea de a cincea cauză la

femei. Carcinomul cu punct de plecare acinar este rar întâlnit; apare îndeosebi la sexul feminin, la orice vârstă și este localizat îndeosebi la nivelul cozii de pancreas.

Incidența cancerului pancreatic se află în creștere în întreaga lume, cu valori medii de 8 și, respectiv, 13 cazuri/100.000 loc/an, pentru sexul feminin, respectiv masculin. Incidența variază în raport cu aria geografică, fiind maximă în America de Nord și Noua Zeelandă (maori), intermediară în Europa și Japonia și redusă în Africa și pe subcontinentul indian. Incidența cancerului de pancreas crește exponențial după vârsta de 50 ani, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate între 65 și 80 de ani. În grupul de vârstă 50 - 65 de ani, incidența cancerului de pancreas este de 10/100.000 loc/an, în timp ce la peste 80 de ani, incidența se

Cancerul pancreatic dublează (20 cazuri/100.000 loc/an). În raport cu sexul, raportul este favorabil sexului masculin cu 1.5: 1.10 - 15% din cancerele de pancreas sunt descoperite la necropsie. Originea etnică influențează și ea incidența (crescută la populația maoră din Australia și Noua Zeelandă) și mortalitatea (mai mare la rasa neagră) prin cancer de pancreas.

Cancerul de pancreas este unul dintre cele mai letale cancere întâlnite în lume la acest început de secol 21. În ciuda progreselor înregistrate în ultimii 50 de ani, tratamentul convențional actual (chirurgie, radioși chimioterapie) are un impact neglijabil asupra istoriei naturale a acestui neoplasm agresiv, majoritatea pacienților decedând în cel mult un an de la momentul diagnosticului. Cancerul de pancreas determină aproximativ 30.000 de decese anual în Statele Unite, 50.000 în Europa și 14.000 în Japonia, fiind unul din cancerele cu cea mai mare rată a mortalității și cea mai mică rată de supraviețuire (10 - 12% la un an și 3 - 5% la 5 ani). Rata redusă a supraviețuirii se datorează următorilor factori: 1) diagnosticul tardiv, de regulă în stadiul IV (52% din pacienți), numai 14% dintre pacienți având indicație de rezecție curativă; 2) stadializarea dificilă; 3) absența

chimioterapiei neoadjuvante și paliative eficiente. Datorită ratei de supraviețuire de numai 5% la 5 ani, incidența și mortalitatea cancerului de pancreas sunt aproximativ identice. Deoarece tumorile mici (<2 cm), fără metastaze ganglionare, rezecate curativ (R0), se asociază cu o rată de supraviețuire la 5 ani cuprinsă între 30% și 57%, identificarea pacienților cu risc crescut și diagnosticul precoce reprezintă cea mai eficientă modalitate de reducere a mortalității prin cancer de pancreas.

II. Factori de risc și afecțiuni cu risc crescut

Factorii de risc pentru cancerul pancreatic au fost examinați în numeroase studii (Tabelul I). Ei pot fi subclasificați în factori de mediu și factori genetici (istoricul familial de cancer, sindroame de cancer și afecțiuni ereditare metabolice asociate cu un risc crescut de cancer de pancreas), ce interacționează în carcinogeneza pancreatică.

Cancerele digestive

Tabelul I. Factorii de risc asociați cu cancerul de pancreas

Adaptat după Reiser M et al 2003 și Li D et al., 2004

Factori demografici

Vârsta înaintată (cel mai important și bine documentat factor de risc) Sexul (mai frecvent la sexul masculin)

Originea etnică (mortalitatea este mai mare la rasa neagră) Factori de mediu și stil de viață (cresc riscul de 2 - 20 ori) Fumatul

Consumul de alcool

Expunerea profesională la carcinogeni din mediu (amine aromatice, cadmiu etc) Aportul redus de fructe și legume proaspete Metode culinare (grătar, prăjit) Condiții medicale Diabetul zaharat Pancreatita cronică Gastrectomia

Istoricul familial (crește riscul de >50 de ori)

Două sau mai multe rude de gradul I afectate

Trei sau mai multe rude de gradul al II-lea afectate, una diagnosticată la <50 ani)

Sindroame de cancer (cresc riscul de 2 - 10 ori)

Cancerul colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC)

Polipoza adenomatoasă familială Melanomul multiplu atipic familial Cancerul de sân familial Sindromul Peutz-Jeghers Ataxia-telangiectazia Afecțiuni ereditar-metabolice

Pancreatita ereditară (crește riscul de aproximativ 75 de ori) Fibroza chistică

Factorii de mediu

Dintre factorii de mediu, rolul cel mai bine documentat în carcinogeneza pancreatică revine fumatului și consumului cronic de alcool. Fumatul este responsabil de 25 - 29% din incidența cancerului pancreatic pe glob (risc relativ cuprins între 1.6 și 5.4).

IIQ

carcinomul pancreatic

Expunerea profesională la aminele aromatice se asociază cu un risc crescut de cancer de pancreas. Asocierea fumatului cu expunerea la o varietate de amine aromatice (2-naftilamina, 4-amino-bifenil) determină aproximativ 30% din cancerele de pancreas. Asocierea dietei bogate în carne și pește cu riscul crescut de cancer pancreatic poate fi explicată, de asemenea, prin generarea aminelor heterociclice mutagene în procesul culinar. Riscul profesional se referă la lucrătorii din industria chimică, petrochimică, metalurgică, industria cauciucului și de prelucrare a pielii. Recent, s-a postulat că expunerea la cadmiu (metal nesemnificativ prezent în sol ca urmare a poluării industriale, ingerat odată cu peștele și vegetalele comestibile și acumulat în pancreas odată cu vârsta) se asociază cu un risc crescut de cancer pancreatic. Cadmiul contaminează, de asemenea, țigarele, explicând nivelul crescut întâlnit în pancreasul fumătorilor. Incriminarea cadmiului în carcinogeneza pancreatică este rezultatul studiilor epidemiologice care au pus în evidență o asociere pozitivă între expunerea profesională sau alimentară la cadmiu și mortalitatea prin cancer de pancreas. Dieta bogată în fructe și legume proaspete este creditată cu rol protector în carcinogeneza pancreatică ca urmare a

proprietăților antioxidante ce inhibă activitatea mutagenă a aminelor heterociclice. Cu toate acestea, studiile randomizate cu privire la efectul suplimentelor de a-tocopherol și fi-caroten administrate timp de 5 - 8 ani asupra incidenței cancerului de pancreas nu s-au soldat cu rezultate convingătoare. Rolul consumului de cafea ca factor de risc pentru cancerul de pancreas este controversat.

Condiții predispozante

Asocierea dintre diabetul zaharat și carcinomul de pancreas este bine documentată. Diabetul zaharat constituie atât o manifestare precoce a cancerului pancreatic, cât și un factor de risc predispozant. Riscul crescut este limitat la pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent. Hiperinsulinemia joacă un rol important în carcinogeneza pancreatică.

Canco Tele digestive

Studii recente au demonstrat o creștere semnificativă a riscului de cancer pancreatic la pacienții cu pancreatită cronică. 2 - 3% din pacienții cu pancreatită cronică etanolică dezvoltă cancer de pancreas într-un interval mediu de 10 ani. Pacienții cu pancreatită cronică au un risc de 16 ori mai mare de cancer de pancreas comparativ cu populația martor.

Factori genetici

Vârsta reprezintă cel mai puternic factor de risc pentru apariția cancerului de pancreas, determinând un risc de 20 de ori mai mare la persoanele peste 50 de ani comparativ cu vârstele mai tinere. Marea majoritate a cancerelor de pancreas (- 90%), descrise ca „sporadice”, nu apar pe fondul predispoziției genetice.

Istoricul familial este prezent în 5 - 8% din cazurile de cancer pancreatic. Cancerul de pancreas se caracterizează prin anomalii genetice multiple și complexe: activarea proto-oncogenelor, inactivarea genelor tumoral supresoare, alterarea expresiei factorilor de creștere și receptorilor acestora, activarea anormală a căii de semnalizare intracelulare, lipsa de răspuns la semnalele

inhibitorii ale proliferării celulare, stimularea angiogenezei. Cele mai frecvente anomalii genetice asociate cu carcinogeneza pancreatică sunt reprezentate de activarea proto-oncogenei Kras (90%) și inactivarea genelor tumoral supresoare p16 (95%), p53 (50 - 75%), DPC4 (55%) și BRCA2 (7 - 10%). Numeroase alte gene sunt implicate în carcinogeneza pancreatică, incluzând genele căii de semnalizare a transforming growth factor (TGF α și β), genele familiei epidermal growth factor (EGF) și genele de reparare a erorilor apărute în cursul replicării (anti-mutatoare) (MMR). Mutațiile genetice asociate tumorigenezei pancreatice sunt nespecifice și apar tardiv în secvența carcinogenetică; genele responsabile de predispoziția ereditară și genele inițiatoare (precoce) rămân încă necunoscute. Numai o mică proporție din cancerele pancreatice familiale se asociază cu mutații interesând genele de susceptibilitate pentru sindroame genetice rare ca polipoza adenomatoasă familială, cancerul colorectal

(cancerul pancreatic ereditar non-polipozic (HNPCC), melanomul multiplu atipic familial, sindromul Peutz-Jeghers, cancerul familial de sân, fibroza chistică sau pancreatita ereditară. Toate aceste sindroame ereditare de cancer, cu excepția pancreatitei ereditare, nu sunt specific asociate cu cancerul pancreatic și determină o creștere moderată a riscului relativ (de 2 - 10 ori).

Pancreatita cronică ereditară (familială) este o afecțiune autozomal dominantă cu penetranță incompletă cauzată de mutații ereditare interesând gena tripsinogenului cationic localizată pe cromozomul 7 q35. Aceste mutații se soldează cu irxactivarea deficitară a tripsinogenului și autodigestia glandei pancreatice. Riscul cumulativ de cancer pancreatic până la vârsta de 70 de ani este cuprins între 40% și 75%. Identificarea a doua locusuri mutaționale în gena tripsinogenului a făcut posibilă testarea moleculară și consilierea genetică.

Mutații în gena regulatorului de conductanță transmembranară situată pe cromozomul 7 q31 și asociată

cu fibroza chistică (CĂR) determină pancreatită cronică chiar în absența afectării pulmonare; de aceea, pancreatita CĂR-asociată este considerată o formă monosimptomatică a fibrozei chistice.

Dezvoltarea cancerului de pancreas are loc prin intermediul unei leziuni premaligne, displazia, în mod asemănător cu secvența adenom-carcinom ce caracterizează carcinogeneza colorectală. În pancreatita cronică și în țesutul din vecinătatea carcinoamelor pancreatice au fost puse în evidență leziuni hiperplastice mucinoase sau papilare la nivelul cărora s-au identificat proliferări celulare clonale caracterizate prin polimorfism nuclear și hiper Cromazie, considerate rezultatul unor anomalii genetice precoci. Aceste leziuni au fost desemnate ca „neoplazii pancreatice intraepiteliale” (panIN), iar histogeneza lor corespunde modelului de progresie tumorală propus pentru cancerul de pancreas (Figura 1). Astfel, mutația K-ras reprezintă un eveniment genetic precoce (deși nespecific) în carcinogeneza pancreatică, delețiile cromozomiale 17 p, 9 p, 18 q – evenimente intermediare, în timp ce pierderea ambelor alele salvatoare (inactivarea) ale genelor tumorale

1 - 2*2

(Jeancer>ele digestiv)

Epiteliu ductal normal

Epiteliu ductal normal

Modelul molecular de carcinogeneza pancreatică

PanIN-IA PanIN-IB PanIN-2 PanIN-3

N îşi vS i

Plată

Papilar

LGD

HGD CIS

Hiperplazie Displazie

K-ras LOH

9 p 17P 18 q

CIS

Carcinom invaziv

Carcinom invaziv pl 6?

p53

dpe4

PanIN - neoplazie intraepitelială pancreatică

CIS - carcinom in situ

LOH - pierderea heterozigozității

(coincide cu inactivarea genelor tumoral supresoare)

LGD - low grade dysplasia (displazie ușoară) HGD - high grade dysplasia (displazie severă)

Figura 1. Diagramă reprezentând secvența de evenimente genetice implicate în carcinogeneza pancreatică și relația lor cu histogeneza leziunilor pancreatice supresoare p53 și DPC4 sunt evenimente tardive ale secvenței neoplastice.

III. Metode și criterii de diagnostic

Pentru majoritatea pacienților, diagnosticul de cancer de pancreas coincide cu o speranță de viață măsurată în luni. Trei factori contribuie la această percepție: 1) caracterul agresiv al tumorii și diseminarea la distanță apărută precoce în istoria sa naturală; 2) morbiditatea crescută asociată cu progresia tumorală; 3) rezistența la majoritatea regimurilor terapeutice actualmente disponibile. De aceea, scopul aplicării metodologiei de diagnostic în cancerul de pancreas este detecția precoce a leziunii maligne în scopul aplicării tratamentului cu potențial curativ.

Cancerul pancreatic

Diagnosticul cancerului de pancreas se realizează printr-o abordare complexă, uneori multidisciplinară, care ia în considerare manifestările clinice, anomalii biologice, prezența markerilor tumoral, modificările imagistice, stadializarea tumorală și patternul de diseminare malignă.

Manifestări clinice

Peste 1/3 din pacienții cu cancer de pancreas sunt vârstnici (peste 65 de ani) la momentul diagnosticului. Manifestările clinice apar tardiv în cursul bolii și sunt reprezentate de scădere ponderală, cașexie, astenie,

durere în abdomenul superior iradiată dorsal, greață, vărsături, icter, tulburări de tranzit (meteorism, alternanță diaree/constipație). Durerea este cel mai frecvent simptom (80% din cazuri), fiind asociată cu cancerul nerezecabil sau loco-regional avansat. Icterul nedureros reprezintă cea mai frecventă modalitate de prezentare a cancerului de pancreas rezecabil, în timp ce diabetul zaharat cu debut recent poate fi manifestarea inaugurală a cancerului de pancreas la 6%-68% dintre pacienți. Alte manifestări clinice evocatoare sunt malabsorbția, senzația de plenitudine abdominală acompaniată de greață și vărsături. O manifestare mai puțin frecventă este obstrucția duetului pancreatic cu apariția unei pancreatite obstructive (durere, creșterea enzimelor pancreatice). De aceea, la pacienții fără factori de risc pentru pancreatită, neoplasmul pancreatic trebuie considerat o cauză potențială a acesteia.

În tumorile localizate la nivelul capului și corpului de pancreas, apariția manifestărilor clinice e precipitată de compresia structurilor din vecinătate (duetul biliar, plexul celiac și mezenteric, duoden, duetul pancreatic) și poate conduce la diagnostic mai devreme decât în tumorile caudale. Tumorile mici cefalice se pot prezenta exclusiv prin icter indolor deși, de cele mai multe ori, pacienții prezintă în antecedente o perioadă caracterizată prin durere în etajul abdominal superior și iradiere dorso-lombară.

În tumorile localizate la nivelul cozii, semnele și simptomele clinice sunt tardive, datorate prezenței tumorii (durere în cadranul stâng superior) sau, mai frecvent, metastazelor (ascită, dureri osoase.

Cancereie dsgesir icter). Examemul obiectiv al abdomenului relevă semne clinice evocatoare la 50% dintre pacienți: veziculă biliară palpabilă (semnul Courvoisier), icter, hepatomegalie, ascită etc.

Tablou biologic și markeri tumorali

Modificările biologice nespecifice ca anemie, sindrom de tip inflamator (leucocitoză, viteză de sedimentare

accelerată, fibrinogen serie crescut), sindrom de colestază sau hepatocitoliză secundare obstrucției duetului biliar principal sunt frecvent întâlnite. Intoleranța la glucoză este întâlnită la 80% din pacienții cu cancer de pancreas într-un interval de până la 2 ani anterior diagnosticului. CA 19 - 9 reprezintă markerul tumoral cu cea mai mare sensibilitate (70%) și specificitate (87%) pentru diagnosticul cancerului de pancreas. 97 - 98% din pacienții cu valori ale CA 19 - 9 peste 1.000 U/ml au o tumoare malignă, cel mai frecvent cancer de pancreas sau colangiocarcinom. Valorile crescute asociate cu colestaza cronică sau alte neoplazii (colangiocarcinomul), precum și valorile normale ale CA 19 - 9 în cancerul pancreatic precoce, fac ca acest marker (valoros pentru diagnostic) să fie inadecvat pentru screening. Antigenul carcinoembrionic (CEA) a fost, de asemenea, propus ca marker tumoral pentru cancerul de pancreas, dar atât sensibilitatea, cât și specificitatea acestuia au valoare limitată pentru diagnostic și screening. Polipeptidul amiloid insular (IAPP), asociat cu intoleranța la glucoză și inhibitorul tisular al metaloproteinazei tip I (TIMP) au fost propuse recent pentru creșterea acurateții screeningului.

Detecția markerilor genetici (mutația K-ras) în secreția duodenală, pancreatică sau în scaun sau a activității telomerazei în citologia ductală obținută prin periaj reprezintă o tehnică dificilă, ale cărei rezultate nu au fost confirmate în practică.

În concluzie, niciun marker tumoral nu este suficient de sensibil sau/și specific în momentul actual pentru a fi considerat eficient ca test de screening în cancerul pancreatic.

1 - 25

O.

neerul pancreaiic

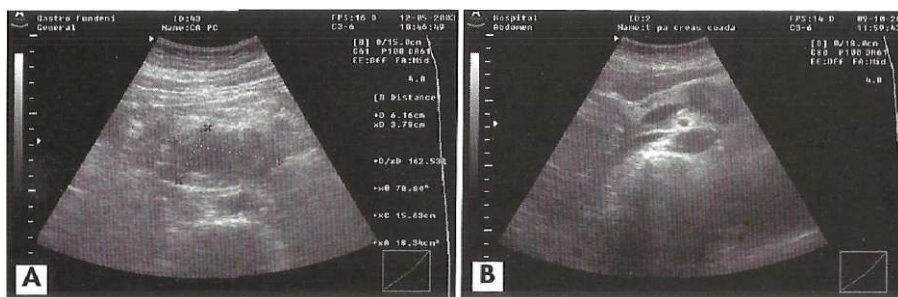


Figura 2 și B. Aspect ecografic de tumoare malignă localizată cefalic (2A) și caudal (2B) pancreatic

Explorări imagistice

Testele imagistice destinate diagnosticului cancerului de pancreas au înregistrat progrese remarcabile în ultimii ani. Ele sunt: ecografia abdominală convențională și ecoendoscopia (EUS), computer tomografia (CT) spirală, rezonanța magnetică nucleară (RMN), colangiografia RMN (MRCP) și arteriografia 3D RMN (MRA), colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP), arterio-grafia convențională și tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

Ecografia abdominală convențională este ieftină și larg disponibilă. Are o bună acuratețe în diagnosticul icterului obstructiv (modalitatea de prezentare a peste 50% din pacienți). Are o sensibilitate ce variază între 65 – 82% și o specificitate cuprinsă între 60% și 90%. Cancerul de pancreas se prezintă, în peste 90% din cazuri, ca o tumoare hipoecogenă, neomogenă, cu contur imprecis, ce depășește limitele glandei (Figura 2 și B). Ecografia abdominală convențională reprezintă investigația imagistică de prima linie pentru diagnosticul cancerului de pancreas, determinând metodologia de diagnostic și intervențiile terapeutice ulterioare (de exemplu, ERCP și protezarea căii biliare în icterul obstructiv).

Computer tomografia (CT) reprezintă cea mai importantă investigație imagistică destinată diagnosticului cancerului de pancreas. Sensibilitatea metodei este de 85%. CT permite cea mai bună vizualizare a tumorii și structurilor peripancreatice și

e chgesir aduce toate informațiile necesare diagnosticului complet și stadializării (Figura 3 și B). Sensibilitatea pentru tumori mai mici de 3 cm este de 50%, dar atinge 67% pentru tumori mai mici de 15 mm cu ajutorul tehnologiei moderne (CT spiral cu utilizarea agenților de contrast).

Rezonanța magnetică nucleară include tehnica convențională, colangio RMN (MRCP) și angio RMN. MRCP este minim invazivă și reprezintă metoda optimă de investigare a sistemului biliar post-stenotic și a anastomozelor tip Billroth II.

Două indicații rămân actuale în ceea ce privește recomandarea cohngiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP) pentru diagnosticul tumorilor pancreatice. În primul rând, ERCP este metoda optimă de investigare a tumorilor ce interesează carrefour-ul hepatobilio-pancreatic, dintre care 85% sunt pancreatice, 10% iau naștere în duetul biliar distal, iar 5% sunt tumori ampulare, periampulare sau duodenale. Carcinoamele ampulare și periampulare (Figura 4) pot fi vizualizate direct sau indirect (obstrucția malignă a căii biliare distale) și beneficiază de citologie prin periaj sau biopsie în cursul endoscopiei. Cea de a doua indicație a utilizării ERCP în algoritmul de diagnostic constă în decompresia endoscopică a arborelui biliar la pacienții cu icter obstructiv și tumori nerezecabile. Limita majoră a ERCP constă în dificultatea diagnosticului diferențial dintre pancreatita cronică și cancerul de pancreas, îndeosebi atunci când cele două afecțiuni se asociază.

Ecoendoscopia este considerată în momentul actual tehnica cu cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul și stadializarea cancerului de pancreas. Ea are acuratețe superioară CT spiral pentru detecția tumorilor mici (sub 15 mm), prezentând avantajul diagnosticului citologic prin puncție aspirativă cu ac fin, fără riscul însămânțării tractului de puncție în tumorile cefalice (traiect limitat al acestuia, extraperitoneal, inclus ulterior în piesa de rezecție oncologică) și cu risc redus în

tumorile corporeale și caudale (Figura 5A, B, C, D).

Explorarea C și RMN cu acuratețe crescută pentru detecția invaziei vasculare, face ca arteriografia convențională să își piardă

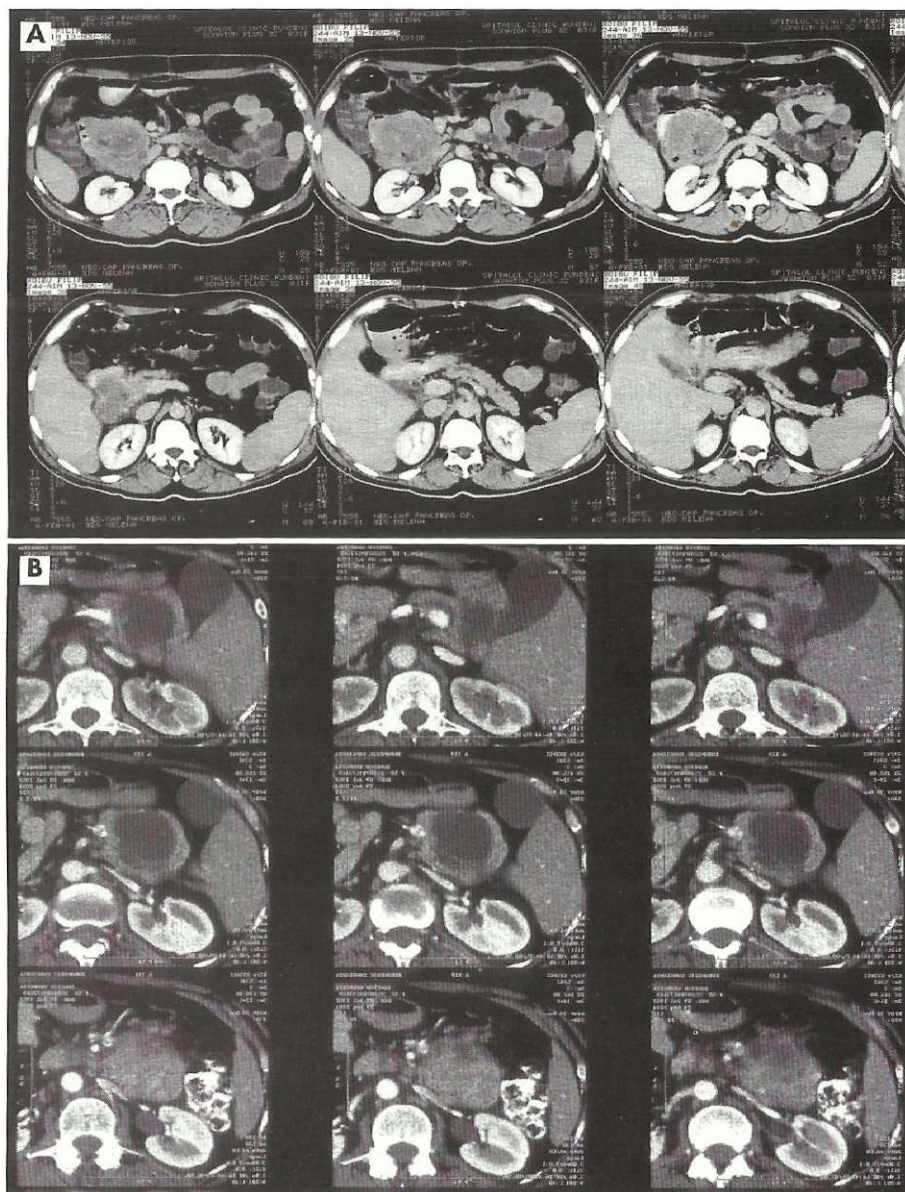


Figura 3 și B. Aspect CT de tumoare malignă rezecabilă localizată cefalic (3A) și caudal (3B) pancreatic (colecția Prof. Dr. Ș.

Georgescu)
(& neer>ei e digestn



Figura 4. Aspect duodenoscopic de tumoare ampulară

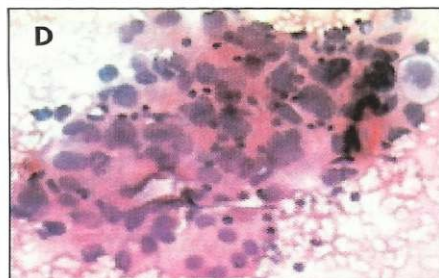


Figura 5 A, B, C, D. Aspect EUS de tumoare pancreatică vizualizată cu ecoendoscopul radial (5A) și linear (5B), în cursul puncției aspirative cu ac fin EUS-ghidate (5C); celule maligne relevate de citologia aspirativă (5D)

Cancerul pancreatic utilitatea în algoritmul de diagnostic al cancerului de pancreas.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (vezi cancerul hepatic) are indicații limitate: detecția metastazelor hepatice și peritoneale și diagnosticul diferențial al leziunilor benigne pancreatice (pancreatita cronică) de cancerul de pancreas.

Eșalonarea explorărilor imagistice în scopul diagnosticului și stadializării cancerului de pancreas

Numărul mare, performanțele tehnice și larga disponibilitate a metodelor imagistice de diagnostic fac ca principala problemă actuală să fie corecta utilizare a acestor tehnici atunci când este suspicionată o masă pancreatică.

Prima investigație amorsată de suspiciunea de cancer de pancreas este ecografia abdominală convențională, metodă cu o bună sensibilitate și specificitate, operator-dependentă (algoritmul de diagnostic este prezentat în Figura 6). În cazul identificării unei leziuni local avansate și nerezecabile sau a metastazelor la distanță, la pacienții cu icter obstructiv este indicată efectuarea ERCP cu montarea unei proteze metalice expandabile (preferată protezelor din plastic datorită durabilității) pentru decompresia arborelui biliar și dispariția/ameliorarea icterului. ERCP cu protezare este controversată pentru managementul icterului obstructiv la pacienții cu leziuni potențial rezecabile.

Cea mai importantă procedură de diagnostic este CT spiral cu substanță de contrast sau angio RMN (Figura 6). La pacienții cu icter (indolor), CT este preferată ERCP ca metodă de diagnostic de primă linie deoarece vizualizarea CT a tumorilor mici poate fi compromisă prin modificările inflamatorii secundare cateterizării instrumentare a căii

biliare și plasării unei proteze. Angio RMN are cea mai bună sensibilitate pentru detecția invaziei vasculare.

După identificarea masei tumorale pancreatice, diagnosticul histopatologic se realizează prin puncție aspirativă cu ac fin ghidată ecografic, CT sau EUS (Figura 6). Pentru pacienții cu potențial rezecabil, EUS este preferată deoarece permite vizualizarea masei tumorale pancreatice, aprecierea invaziei vasculare și diagnostic* neere/e digestive

Suspiciune clinică de cancer de pancreas (anamneză, examen clinic, CA 19 – 9 î)

I

T. nedetectabilă

CT spiral/RMN EUS ERCP

Ecografie abdominală convențională

T. localizată

M (), V ()

CT spiral/RMN

X localizată t

PET?

Laparoscopie cu citologie/biopsie? (rareori)

T localizată, rezecabilă

(M -, V) T

REZECȚIE ONCOLOGICĂ (RO)

T. avansată

M (+), V (+)

Examen histopatologic (US -, CT, EUS-ÎNA)

PALIAȚIE:

ERCP cu protezare Derivație bilio-digestivă
Chimioradioterapie paliativă Paliția durerii

CT - computer tomografie

RMN - rezonanța magnetică nucleară

ERCP - colangiopancreatografie endoscopică
retrogradă

EUS - ecoendoscopie

FNA (fine needle aspiration) - puncție aspirativă cu

ac fin M - metastaze V - invazie vasculară

Figura 6. Algoritm de diagnostic și management în cancerul de pancreas modificat după Reiser M 2003 și Beger HG 2004

C & neevui pâncre & tic ticul histopatologic fără riscul însămânțării tractului de biopsie. Dacă aceste metode sunt disponibile, biopsia laparoscopică este rareori necesară. Pentru pacienții cu tumori pancreatice și metastaze hepatice, biopsia hepatică relevând structură de adenocarcinom reprezintă o alternativă acceptată pentru diagnosticul cancerului pancreatic cu metastaze hepatice.

CT abdomino-pelvină cu înaltă rezoluție (spiral, multifazic, cu secțiuni fine) reprezintă cea mai importantă metodă de stadializare a cancerului de pancreas. Ea evidențiază tumoarea pancreatică și relațiile acesteia cu structurile vasculare peritumorale (pachetul vascular mezenteric superior, vena portă și trunchiul celiac), prezența adenopatiilor regionale, metastazelor hepatice și peritoneale și ascitei. Examenul laparoscopic cu biopsie peritoneală este recomandat pentru excluderea metastazelor peritoneale și hepatice mici (5 - 8 mm) la pacienții cu tumori pancreatice potențial rezecabile, având o rată de diagnostic pozitiv de 8 - 15%. Actualmente, performanțele tehnice și larga disponibilitate a tehnicilor imagistice non-invazive fac din laparoscopia exploratorie o metodă inutilă și nedorită.

În majoritatea cazurilor, arteriografia convențională nu este necesară, datorită sensibilității și specificității crescute a angio-CT/-RMN pentru vizualizarea invaziei vasculare. PET are o valoare limitată în diagnosticul cancerului de pancreas, indicația (nestandardizată) vizând prezența micrometastazelor la distanță și diagnosticul diferențial al pancreatitei cronice de cancerul de pancreas.

Din punct de vedere imagistic, cea mai dificilă situație de diagnostic diferențial al cancerului de pancreas este reprezentată de prezența unei mase inflamatorii la nivel cefalic pancreatic. Criteriile colangiografice de diagnostic diferențial între pancreatita cronică și cancerul

de pancreas au valoare limitată, 4 - 6% din pacienții prezentând cancer de pancreas în asociere cu pancreatita cronică. În aceste cazuri, cea mai bună metodă de diagnostic pozitiv și diferențial este reprezentată de biopsia masei tumorale EUS ghidată sau laparoscopică.

(& nee rele digesir

Stadializarea cancerului de pancreas

Stadializarea cancerului de pancreas are ca scop determinarea rezecabilității tumorii primare și a prezenței metastazelor. În cancerul pancreatic avansat, CT convențională este suficientă pentru a determina extensia loco-regională și prezența metastazelor. În absența metastazelor la distanță, extensia peripancreatică a tumorii și invazia vasculară reprezintă cei mai importanți parametri pentru rezecabilitate. Invaziatinglobarea venei porte, trunchiului celiac sau arterei mezenterice superioare contraindică rezecția. CT spiral multifazic, RM și EUS au acuratețe similară în determinarea rezecabilității (95 - 100%). EUS este metoda preferată pentru evaluarea extensiei loco-regionale (invazia vasculară, afectarea ganglionară) datorită, pe de o parte, acurateței evaluării, iar, pe de altă parte, absenței riscului de însămânțare a tractului de biopsie în cursul prelevării cirologiei aspirative cu ac fin. PET este o metodă valoroasă de detecție a metastazelor la distanță (hepatice, peritoneale etc) la pacienți selecționați. Peste 5 - 10% din pacienții cu cancer de pancreas prezintă metastaze hepatice sau peritoneale ce nu pot fi detectate cu tehnicile non-invasive preoperatorii, necesitând laparoscopie.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Union International Contre le Cancer (UICC) au revizuit în 2002 sistemul de stadializare al cancerului de pancreas (Tabelul "). La pacienții care beneficiază de rezecție Ro, supraviețuirea la 5 ani atinge 26 - 30%. Cel mai important factor de prognostic corelat cu supraviețuirea la 5 ani este rezecția cu respectarea criteriului oncologic Ro (marginii de rezecție negative la examenul histopatologic al piesei de rezecție). Alți factori corelați cu prognosticul favorabil

sunt: dimensiunile tumorii (< 2 cm), absența metastazelor ganglionare (histopatologic), absența invaziei vasculare (histopatologic), absența infiltrării neurale și perineurale extrapancreatice, gradul de diferențiere (tumori bine diferențiate), caracterul diploid al tumorii, absența mutațiilor p53, DPC4, z și K-ras.

CStfncevl pâneve & tic

Tabelul". Stadializarea TNM a cancerului pancreatic
2002

Tumoarea primitivă (T)

Adenopatii regionale

<N) *

Metastaze la distanță (M)

Stadiu

Tx Tumoarea primară nu poate fi evaluată

To Nu există evidența tumorii primare

Tis Carcinom in situ

Ti Tumoare limitată la pancreas, <2 cm

T2 Tumoare limitată la pancreas, >2 cm

T3 Tumoare extinsă dincolo de pancreas, fără
afectarea axului celiac sau arterei mezenterice superioare

T4 Tumoarea afectează trunchiul celiac sau artera
mezenterică superioară

N, Ganglionii regionali nu pot fi evaluați

No Fără metastaze gang] i onare regional e

Ni Prezența metastazelor în ganglionii regionali.

Limfogalionii regionali sunt:

Superiori (localizați superior de capul și corpul
pancreasului)

Inferiori (localizați inferior de capul și corpul
pancreatic)

Anteriori: pancreaticoduodenali anteriori, pilorici
(numai pentru tumorile capului pancreatic), mezenterici
proximali

Posteriori: pancreaticoduodenali, la nivelul duetului
biliar comun și mezenteric proximal Splenici: hilul splenic,
coada de pancreas (numai pentru tumorile de corp și
coadă)

Celiac: numai pentru tumorile de cap pancreatic

M, Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată

Mo Fără metastaze la distanță

Mi Prezența metastazelor la distanță

Stadiul O: TisNoM0 Stadiul IA: TINOM0 Stadiul IB: T₂NOM0 Stadiul IIA: T₃NOM0 Stadiul IIB: T₃-T₃NIM0 Stadiul III: T₄ oricare Mo Stadiul IV: Oricare T, oricare N, Mi

Pentru clasificarea PTNM a cancerului de pancreas este necesara examinarea a cel puțin 10 limfoganglioni loco-regioncili

IV. Screeningul cancerului pancreatic

Deoarece manifestările clinice sunt adeseori asociate cu prezențe tumorilor avansate, în stadiu nerezecabil, diagnosticul precoce a cancerului de pancreas rămâne singura strategie eficientă penin reducerea mortalității. Ideal, pacienții cu factori de risc crescui (vezi Tabelul I) trebuie investigați periodic pentru detecția can cerului de pancreas în stadii precoce, asimptomatice. Din păcate în momentul actual, niciun marker tumoral și nicio metoda ancenele digestive miagistică (incluzând CA 19 - 9, CT spiral, EUS) nu sunt suficient sensibile sau/și specifice pentru a putea fi utilizate ca test de screening în cancerul pancreatic. Deoarece nu există recomandări specifice în acest sens, la subiecții cu risc familial de cancer pincreatic pare prudentă inițierea screeningului cu 10 ani mai jvreme decât vârsta la diagnostic a celui mai tânăr membru afectat și începând cu vârsta de 35 de ani în pancreatita ereditară. qi spiral, RM ȘI EUS asociate cu determinarea CA 19 - 9 au cea mai bună sensibilitate de detecție (Figura 7).

y, Principii terapeutice atamentul cancerului de pancreas cuprinde 1) tratamentul tumorilor localizate, potențial rezecabile, 2) tratamentul tumorilor lOcal avansate nerezecabile și 3) tratamentul cancerului de pancreas metastatic. Modalitățile terapeutice cuprind tratamentul cpirurgical, chimio-radioterapia și tratamentul

paliativ destinat icterului obstructiv și controlului durerii.

Examen clinic, determinarea glicemiei (test de toleranță la glucoză), bilirubină, enzime de colestază (fosfatază alcalină, gama-glutamil-transpeptidază), enzime pancreatice (amilaza, lipaza).

Ca 19 - 9

Anormale

CT spiral/RMN sau PREP cu citologie prin periaj sau EUS

repetate anual

Normale

Anormale f

Pancreatectomie totală pl. gura 7. Algoritmul propus pentru screeningul subiecților cu risc crescut de cancer de pancreas după Reiser M et al., 2003

cerul parterere atic

Tabelul III. Indicații și contraindicații ale rezecției cu potențial curativ în cancerul de pancreas
Modificat după Beger HG et al., 2004 și del Castillo C-F et al 1998

Indicații	UICC O, IA, IB, IIA, IIB
Rezecția nu este exclusă:	Tumori < 6 cm Invazie ganglionară în câmpul de disecție Infiltrarea peretelui gastric, dmodenal sau colonic Afectare vasculară limitată (tuimoră aderentă la planul vascular, fără invazie parietala) Vârsta pacientului
Contraindicații	Metastaze hepatice Metastaze peritoneale Metastaze ganglionare la distanță Metastaze pleurale Infiltrarea mezenterului Afectarea circumferențială vatsculară (trunchi celiac, artera hepatică, artera mezenterică siuperioară, confluența mezenterico-portală) Afecțiuni co-morbide severe
Factori	Aneuploidie

biologici asociați cu o rată mare de complicații și prognostic nefast	CA 19 - 9 >1.000 U/ml Tumori de dimensiuni mari o de complicații și,,cm) Expresia markerilor moleculari pe suprafața tumorii (EGF-R, p53, K-ras)
---	---

V. 1. Tratamentul tumorilor potențial rez & cabile

Cancerul pancreatic rezecabil este definit, pe baza procedurilor de diagnostic preoperator, ca tumoarea pancreatita A fără invazie vasculară în artera mezenterică superioară, trunchiul celiac sau confluența mezenterico-portală și fără metastaze la distanță (vezi Figura 3 și B). În această categorie se încadrează pacienții în stadiile UICC O, I, și II (vezi Tabelul "). Pacienții cu metastaze hepatice, peritoneale sau cu invazie tumorală vasculară nu beneficiază de rezecția chirurgicală. Aproximativ 50% din tumorile aderente la vena portă sau vasele mezenterice nu prezintă invazie în peretele vascular; acești pacienți pot fi considerați candidați pentru rezecția oncologică (Tabelul III). Din păcate, numai aproximativ 10 - 15% dintre pacienți sunt diagnosticați în stadii rezecabile. În cazurile corect stadializate, supraviețuirea la 5 ani este de 20%. Factorii de prognostic asociați cu rezecția sunt: marginile de rezecție (Ro vs R1).

(Să neer, e! e digestr irvazia ganglionară (No vs N1) și dimensiunile tumorii.

În centrele cu experiență: în chirurgia de rezecție pancreatică, rezecția oncologică se asociază cu morbiditate și mortalitate redusă (rita mortalității - 4%). Morbiditatea nelegată de caracterul nalign al afecțiunii se datorează diabetului zaharat, angiocolitei și implicațiilor clinice ale reducerii secreției exocrine pancreatice. Pe trmen lung, morbiditatea se asociază cu recidiva tumorală locală sau la distanță.

În cazul tumorilor cefalice, procedura Whipple este considerată irodalitatea standard de rezecție. Ea include rezecția capului pancieatic extinsă variabil la istm și corp, disecția limfoganglionilor regionali peripancreatici,

mezenterici superiori și hepatoduodenali, rezecția arborelui biliar extrahepatic, colecistectomia, rezecția gastrică distală (1/3 distală), rezecția duodenului, unghiului duodenojejunal și a aproximativ 10 cm de jejun proximal. Actualmente, în numeroase centre europene și americane cu experiență în chirurgia pancreatică este preferată rezecția Whipple cu conservarea plorului. Această procedură nu diferă de cea clasică în privința radicalității oncologice, dar este considerată superioară în ceea ce privește câștigul ponderal și menținerea stării de nutriție în primul să post-rezecție. Disecția ganglionară extinsă (incluzând ganglionii stiați de-a lungul arterei hepatice și inter-aorto-cavi infrahepatici) nu este inclusă în protocoalele standard de pancreato-duodenectomie radicală deoarece superioritatea ei în privința supraviețuirii la 3 și 5 ani asupra disecției ganglionare standard nu a fost dovedită.

Rezecția curativă a cancerului de corp sau coadă de pancreas cuprinde pancreatectomia caudală, caudală extinsă sau pancreatectomie totală.

Chimio-radioterapia adjuvantă bazată pe 5-fluorouracil sau gemcitabină este larg utilizată în practică deși recomandarea acestui regim nu este fundamentată pe existența unor studii randomizate și controlate. Gemcitabina este un agent radiosensibilizant superior fluorouracilului, cu bune rezultate în asociere cu radioterapia preoperatorie în cancerul de pancreas local avansat, dar utilizarea ei ca tratament adjuvant sau neoadjuvant

Cancerul pancreatic în cancerul de pancreas rezecabil este, în momentul de față și, în curs de evaluare în trialuri randomizate și controlate.

V 2. Tratamentul cancerului de pancreas local avansat nerezecabil

Cancerul de pancreas local avansat și nerezecabil este definit ca tumoarea care înglobează structurile vasculare ca artera mezenterică superioară, trunchiul celiac sau confluentul mezenterico-port (UICC III) (Figura

8 și B). Sunt considerate, de asemenea, nerezecabile tumorile de pancreas asociate cu metastaze ganglionare voluminoase peripancreatice. În ambele situații trebuie exclusă existența metastazelor la distanță (hepatice, peritoneale, pleuro-pulmonare, osoase).

În momentul actual, tratamentul standard al cancerului de pancreas local avansat, nerezecabil, constă în radio-chimioterapie cu 5-fluorouracil. Acest regim terapeutic se asociază cu dublarea ratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia singulară (42 - 44 de săptămâni vs 23 de săptămâni), iar prin asocierea radioterapie! asigură o paliția durerii asociate tumorilor local avansate la 5085% dintre pacienți. Chimio-radioterapia trebuie considerată doar în cazul pacienților cu un status de performanță adecvat. În ciuda paliției eficiente a durerii și creșterii ratei de supraviețuire, acest regim este departe de a controla evoluția cancerului de pancreas local avansat, majoritatea pacienților dezvoltând în cursul tratamentului semne de progresie tumorală (recidiva durerii, semne de obstrucție biliară sau digestivă) sau boală metastatică.

Gemcitabina a fost relativ recent introdusă în protocoalele de tratament paliativ al cancerului de pancreas local avansat, fiind asociată cu o rată de supraviețuire de 15% la 1 an și o supraviețuire medie de 6.6 luni pentru pacienții în stadiului CC III.

Pacienții din această categorie reprezintă o populație atractivă pentru studiul altor agenți terapeutici destinați prelungirii supraviețuirii și întârzierii apariției metastazelor la distanță.

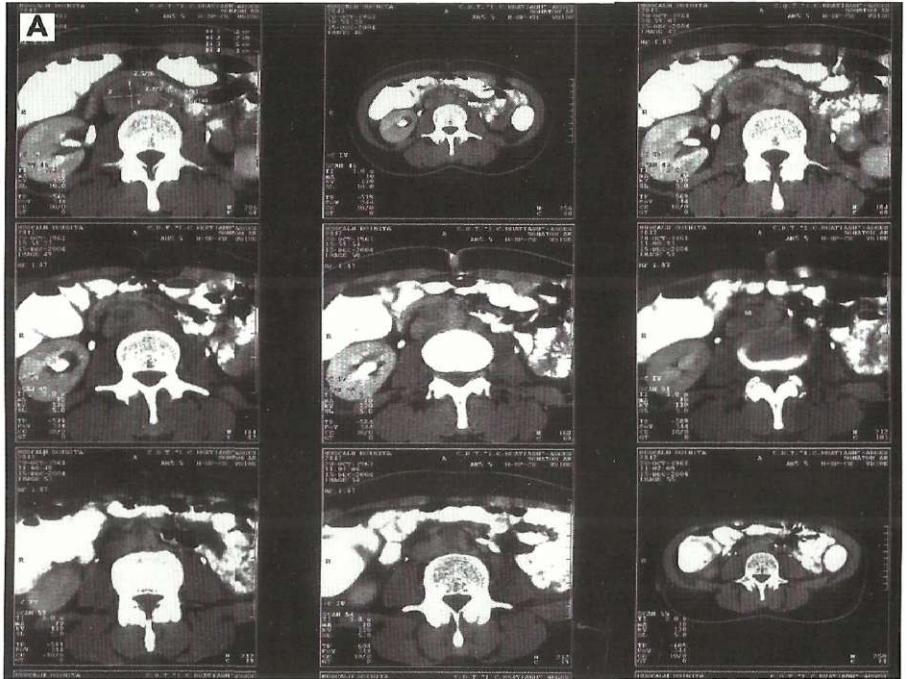
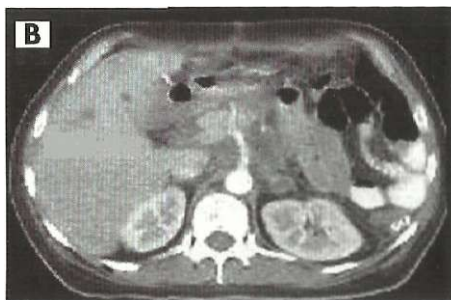


Figura 8 și B Aspect CT de tunoră malignă nenecabilă prin invazia corpului vertebral (6A) și invazie vasculară (6B) (colecția Prof. Dr. Ș. Georgescu)

V 3. Tratamentul cancerului de pancreas metastatic

Cancerul pancreatic metastatic este o afecțiune terminală progresivă, caracterizat! prin durere, astenie, anorexie și cașexie. Variate și numeroase complicații afectează starea clinică a acestor pacienți: durerea, complicațiile tromboembolice, obstrucția digestivă și biliară, carcinoiratoza peritoneală cu ascită refractară și tulburări de motilitate intestinală.



lffim

I₃Q

CS & neavul pa neve ah e

Recomandarea chimioterapiei paliative în cancerul de pancreas metastatic trebuie să țină cont de statusul de performanță al pacienților și de gradul diseminării la distanță. Gemcitabina (analog de deoxicitidină care, fosforilat, este încorporat în lanțul ADN în cursul sintezei determinând oprirea prematură a acesteia) reprezintă, în momentul actual, standardul chimioterapie pentru pacienții cu cancer de pancreas metastatic. Utilizarea monochimioterapiei se asociază însă cu rezultate modeste (supraviețuire medie de 5.6 luni pentru gemcitabină și 4.4 luni pentru 5-fluorouracil). Administrarea săptămânală de gemcitabină determină un avantaj în supraviețuire de comparativ cu 5-fluorouracilul (18% vs 2%). Gemcitabina determină, de asemenea, ameliorarea semnificativă a durerii, statusului de performanță și greutății comparativ cu 5-fluorouracilul și poate fi utilizată ca regim de linia a doua la pacienții cu progresia afecțiunii în cursul chimioterapiei cu 5-fluorouracil.

V. 4. Tratamentul paliativ și controlul durerii

Obiectivele tratamentului paliativ în cancerul de pancreas sunt tratamentul durerii, prevenirea/tratamentul obstrucției biliare și digestive, prevenirea spitalizării prelungite și ameliorarea calității vieții prin eliminarea unor simptome invalidante ca durerea, pruritul sau vărsăturile.

La pacienții fără metastaze hepatice, tratamentul

chirurgical paliativ recomandat constă în combinația gastro-jejunoanastomozei cu o derivație biliară (derivație bilio-digestivă). Derivația biliară chirurgicală este indicată în cazul pacienților cu angiolită recurentă secundară plasării de proteză biliară, având o speranță de supraviețuire de minimum 6 - 12 luni. Gastro-jejunoanastomoza este indicată la pacienții cu manifestări de obstrucție digestivă ca urmare a creșterii volumului tumoral cu compresie gastrică/duodenală. Tehnica laparoscopică face posibilă practicarea derivației bilio-digestive cu o rată redusă de morbiditate și mortalitate.

Pacienții cu cancer de pancreas avansat, cu o speranță de supraviețuire mai mică de 3 luni, nu sunt candidați pentru

C.ancereie digestive

Tabelul IV. Posibile „ținte” moleculare ale tratamentului cancerului pancreatic După. Li D et al., 2004

«f inița»	Acțiune/Rol	Medicament experimental
Recejptorul pentru factorul de creștere epidermic (EGFR)	Rol în transducția semnal și proliferarea celulară Rol în angiogeneză Radioprotecție?	Anticorpi monoclonali c225 și Inhibitori de tirozinkinază: ZD 1839, OSI-774
HER2! nou	Rol în transducția semnal și proliferarea celulară	Anticorpi monoclonali: trastuzumab
Fact Or de creștere vasculoendotelial	Angiogeneză	Anticorpi monoclonali: bevacizumab Inhibitori ai receptorului pentru tirozin-

		kinază: SU5416, SU6668
Oncogena K-ras	Rol în transducția semnal proliferarea celulară	Inhibitorii defarnesyltransferazei și nucleotide antisens
Cox-2	Sinteza de prostaglandine	Celecoxib, rofecoxib
Metaloproteinaze ale matricii intercelulare	Invazia tumorală	Inhibitori ai metaloproteinazelor: mărimastat

Intervenția chirurgicală paliativă. În cazul acestor pacienți, decompresia arborelui biliar se realizează prin ERCP cu plasarea unei proteze biliare. Protezele de plastic au avantajul costului redus și facilității cu care pot fi înlocuite în caz de obstrucție (la 3 - 6 luni) și dezavantajul angicolicitelor recurente/sepsisului; protezele metalice expandabile sunt scumpe, nu pot fi înlocuite, ocluzia lor producându-se la 6 - 12 luni ca urmare a proliferării tumorale în interiorul sau în jurul protezei.

Durerea severă, persistentă, poate beneficia de neuroliza plexului celiac sub control CT sau EUS sau de splahnnectomi. e toracoscopică.

V. 5. Perspective terapeutice

Biologia moleculară a cancerului de pancreas oferă perspective

C & neevu! pâner>ecztte

Concluzii

Adenocarcinomul pancreatic (peste 90% din totalitatea cancerelor pancreatice) reprezintă cea de a patra, respectiv a cince; cauză de cancer la bărbați, respectiv femei, iar incidența sa se află în creștere în întreaga lume. Cu o rată de supraviețuire de 4% la 5 ani, cancerul de pancreas este unul dintre cele mai letale cancere umane. Factorii predispozanți cei mai bine documentați sunt demografici: vârsta (peste 65 de ani),

sexu (raportul bărbați: femei 1.5: 1), de mediu: fumatul, expunerea în amine aromatice, afecțiuni predispozante: diabet zaharat, pancreatite cronice și genetice: pancreatita ereditară, fibroza chistică, canceru colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC), polipoza adenomatoasă familială, sindromul Peutz-Jeghers, sindromul melanoa melor multiple familiale, cancerul de sân familial. Manifestările clinice (durere în abdomenul superior iradiată dorsal, icte vârsături, anorexie, cașexie, astenie) se asociază cu canceru loco-regional avansat, nerezecabil. Icterul indolor reprezintă cea mai frecventă modalitate de prezentare a cancerului cefalic resecabil, în timp ce diabetul zaharat cu debut recent poate fi manifestarea inaugurală a cancerului de coadă de pancreas. CA 19 - 9 reprezintă markerul biologic cu cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru diagnostic. Investigațiile imagistice ci cea mai bună acuratețe pentru diagnosticul extensiei tumorale invaziei vasculare și metastazelor la distanță sunt CT sau RMLă cu substanță de contrast. După identificarea masei tumorale diagnosticul histopatologic se realizează prin puncție aspirațivă cu ac fin ghidată ecografic, CT sau EUS. În tumorile locale avansate sau metastazate este indicată efectuarea ERCP cu protezare pentru decompresia arborelui biliar. În momentul actual niciun marker tumoral și nicio metodă imagistică nu sunt suficient de sensibile sau/și specifice pentru a putea fi utilizate test de screening în cancerul pancreatic. Tratamentul cancerului de pancreas cuprinde 1) tratamentul tumorilor rezecabile (stadiile UICC O, I, II) prin duodenopancreatectomie cefalică (procedura Whipple clasică sau, preferabil, cu conservarea pilorului) în

14 - 2

e cancer-elor, cancerul cefalic și pancreatectomie distală în tumorile caudale 2) tratamentul tumorilor locale avansate nerezecabile (chimioradioterapie cu gemcitabină sau 5-fluorouracil), 3) tratamentul cancerului de pancreas metastatic (monochimioterapie cu gemcitabină) și tratamentul paliativ și destinat controlului durerii

(derivația chirurgicală bilio-digestivă, protezarea biliară endoscopică, neuroliza percutanată a plexului celiac, splahnnectomia toracoscopică).

terapeutice noi într-o afecțiune cu potențial terapeutic încă iluzoriu. Elucidarea anomaliilor moleculare asociate cu proliferarea tumorală, angiogeneza tumorală, invazivitatea și metastazarea deschide tot atâtea perspective terapeutice specifice pentru controlul carcinogenezei pancreatice (Tabelul IV). Numeroase studii ce exploatează aceste ținte terapeutice se află în momentul actual în curs de desfășurare.

Bibliografie selectiva

1. Ahigren JD. Epidemiology and risk factors în pancreatic cancer. Semin Oncol 1996; 23: 241 - 250

2. Beger HG, Siech M. Neoplastic lesions of the pancreas. În: Gastrointestinal and Liver Tumors; Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN, eds. Berlin: Springer 2004: 181 - 192

3. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992; 340: 1488 - 1492

4 del Castillo CF, Warshaw AL. Pancreatic cancer: indications for resection. În: The Pancreas. Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Rusell C, Sarr MG, eds. Oxford: Blackwell Science 1998: 1021 - 1027

5. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. JAMA 1995; 273: 1605 - 1609

6. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. JAMA 2000; 283: 2552 - 2558

CS & neerut pancreatic

7. Ghane P, Katscha A, Evans JD, Neoptolemos P. Molecular prognostic markers în pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 1-11

8. Gold EB, Goldin ZB. Epidemiology of and risk

factors for pancreatic cancer. Surg Oncol Clin North Am 1998; 7: 67 - 91

9. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lahman G. Endoscopic ultrasonographyguided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. Ann Intern Med 2001; 134: 459 - 464

10. Gudjonsson B. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the west Midlands: an epidemiological study. Br J Surg 1996; 83: 874 - 879

11. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S, Dragnea A, Dumitrascu T, Tanase AM, Popescu I. The value of resection in pancreatic cancer: the analysis of an experience of 180 patients in 10 years. Chirurgia 2004; 99: 211/220

12. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. Cancer J Clin 2003; 53: 5 - 26

13. Jinga M, Gheorghe C, Dumitrescu M, Gheorghe L, Nicolaie T. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic masses. Rom J Gastroenterol 2004; 13: 49 - 54

14. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese A. Pancreatic cancer. Lancet 2004; 363: 1049 - 1057

15. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995; 222: 638 - 645

16. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1433 - 1437

17. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. Am J Surg 1999; 65: 618 - 624

18. Moartel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6,000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4,000 rads plus 5-fluorouracil),

and high dose radiation plus 5-fluorouracil. Cancer 1981; 48: 1705 - 1710

19. Neoptolemos JP, Dunn A, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised control led trial. Lancet 2001; 358: 1576 - 1585

20. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn A. ESPAC-1 trial of adjuvant therapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg 2002; 236: 694-696

21. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. Ann Oncol 2003; 14: 675 - 692

22. Neoptolemos JP, Deborah D, Stocken DD, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic

(neure/e digestn cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1200 - 1210

23. Parkin DIN, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of twentyfive major cancer in 1990; Int J Cancer 1999; 80: 827 - 841

24. Peitralina A, Vistoli F, Carobbi A, et al. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer. Arch Surg 2000; 135: 332-335

25. Reiser M, Schmiegel W. Clinical aspects of pancreatic and ampullary cancer. In: Gastrointestinal Cancers. Rustgi A, ed. Edinburgh: Saunders 2003: 507 - 518

26. R  talahti MT, Virtamo JRK, Taylor PR, et al. The effects of supplementation with alpha-topherol and beta-carotene on the incidence and mortality of carcinoma of the pancreas in a randomized, controlled trial. Cancer 1999; 86: 37 - 42

27. Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevent 2000; 9: 139 - 145

28. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary

drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg 2002; 236: 17 - 27

29. Sohn TA, Lillemore KD, Cameron A, et al. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma. J Am Coli Surg 1999; 188: 658 - 69

30. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. Cancer Causes Control 1991; 2: 325 - 327

31. Stornioli AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine. Cancer 1999; 85: 12611268

32. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors în chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1999; 44: 13031311

33. U ICC TNM Classification of Malignant Tumours: Liver (ICD-O C22), bth ed. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. Denver: John Willey & Sons Inc., bth ed, 2002: 81 - 86

34Yeo CJ, Cameron A, Lillemore KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. Ann Surg 1995; 221: 721 - 725

Index achalasie adenoame:

— Colorectale

— Gastrice adenocarcinomul - esofagian

— Gastric

— Colorectal afecțiuni cu risc crescut aflatoxina alfa-fetoproteine (AFP) anemia pernicioasă angio RMN

antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) antigenul carcino-embrionar (CEA) arteriografia aspirina

61, 65, 66, 71, 74, 117 76 40

9, 10, 12 28, 32, 43 74 10, 29 94

95, 96, 98, 100, 106 39 130 79 80, 81 126 79

B

boala Crohn boala de reflux gastroesofagian boli inflamatorii intestinale idiopatice

62, 63, 66, 71, 76, 77 13

62, 66, 71, 76, 77

CA 19 - 9 calciu cancere ale regiunii capului și gâtului cancer esofagian:

- Avansat
- Epidermoid (scuamos)
- Metastatic
- Precoce cancer colorectal:
- cancer gastric:
- diagnostic
- Ereditar
- Ereditar non-polipozic
- Familial
- Metastatic
- Sporadic
- Stenozant
- Avansat
- Diseminat
- Localizat
- Precoce cancer hepatocelular
- 125 79 12
- 9, 10, 12, 15, 22, 24
- 13, 14, 16, 23 9, 10, 11, 12 23
- 13, 14, 16, 23 48, 62, 63, 64, 67, 73, 76, 79, 86
- 64 54
- 54, 58, 59, 66, 71, 72 54 87 54 82
- 28, 29, 30, 42 31, 32, 44 45 43, 44 31, 37, 44 90
- jnie.
- cancer pancreatic 117, 118, 121, 124, 125, 135
- Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 106
- carcinoame hepatocelulare (HCC) 90, 92, 102
- chemoembolizare (TACE) 113
- Child-Pugh A 106
- chimioprofilaxia 78
- chimio-radioterapia adjuvantă 137
- chimioterapie 24, 43, 84
- chimioterapie adjuvantă 82
- chimioterapie cancerului colorectal metastatic 86
- ciroza hepatică 92, 95, 96
- ciroza alcoolică 95
- citologie 18, 21, 36, 95
- clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer 105

clasificarea histologică a cancerului gastric 31, 32
 coagularea în plasmă de argon 25
 colangiografia RMN (MRCP) 126
 colangiopankreatografie endoscopică retrogradă
 (ERCP) 126, 127, 130, 141
 colonoscopia 64, 67, 80, 83
 conservarea sfincterului anal 84
 consumul de alcool 10, 119 CT 80, 83, 101, 107, 126,
 130, 132
 CT/RMN 132
 D
 deficitale vitaminice 10
 diabetul zaharat 120
 diagnostic 96, 97
 dieta 11, 49, 50, 51, 52, 79, 120
 disfagie 13, 14, 25, 33
 displazie 22, 40, 63, 77, 122
 displazie esofagiană 21
 durerea 33, 124
 ecoendoscopia (EUS) 18, 19, 126, 127, 130, 132
 ecografia: 99, 100
 — Abdominală 126
 — Dop pier 99, 107
 — Hepatică 106 embolizarea (TAIE) 112 endoscopie
 digestivă superioară 13, 16, 31, 35 examen computer
 tomografie/ultrasonografie 80, 83 examen endoscopic 16
 examen radiologie 14, 15, 35 excizia totală a mezorectului
 83.84
 14 - 7
 Index
 F

factori genetici	118, 121
factori de mediu	118, 119
factori de risc	10, 11, 29, 49, 54, 92, 93, 118, 119, 120
factori predispozanți	92, 118
fibre alimentare	51, 79

	fistule eso-bronșice	15
	fistule eso-traheale	15
	fumatul	119
	G	
atrofică	gastrita cronică	39
	gena APC	74
	gradare histologică	102
	grup cu risc crescut	104
de HCC		
	H	
	helicobacter pylori	29, 30
	hemoragia digestivă	33
superioară		
	hepatocarcinomul	103
fibrolamelar		
	1	
	Incidența:	
	—	10
adenocarcinomului		
esofagian		
	— cancerului	48, 49, 50
colorectal		
	— cancerului gastric	28
	— cancerului	117, 118
pancreatic		
	— carcinomului	9
scuamos		
	— HCC	90, 91
	Infecția cronică cu	94
VHB		
	Infecția cronică cu	94
VHC		
	Ingestia de sodă	12
caustică		
	Injectarea	112
percutanată de etanol		

Irigografia	65, 70, 83
Istoric familial	121
L	
lipidele	50
M	
metaplazia de tip	12
intestinal	
N	
nitrați	11
ojne.	
O odinofagia	14
p pancreatită:	124
— Cronică	121
— Cronică ereditară	122 PET 101, 132
polichimioterapie	45
polipi adenomatoși	61
polipoza adenomatoasă familială	54, 55, 66, 71, 73
polipoza adenomatoasă colonică atenuată (FAAP)	54, 74
populația asimptomatică cu risc standard	39
populația cu risc crescut	39
predispoziție genetică	53
procedura Whipple	137
proctocolectomie totală	74
R	
radiochimioterapie	25
radio-chimioterapie adjuvantă	83
radiografie pulmonară	80, 83
radioterapie	24, 84, 85
rectocolita ulcero-hemoragică	62, 66, 71, 76, 77
rezonanță magnetică nucleară (RMN)	101, 107, 126,
127	
RMN de pelvis	83
resecție chirurgicală	42, 43, 81
resecție endoscopică mucosală	24, 43, 44, 84
resecția leziunilor hepatice	85
resecție hepatică	108, 109
resecție pancreatică	137
s screening:	19, 37, 67, 77, 103
— Cancerului pancreatic	134
— Persoanelor cu risc familial și ereditar de cancer	

colorectal 72

- Populației cu risc crescut de cancer colorectal 71
- Populației cu risc standard de cancer colorectal

67, 69

— Sindroamele de polipoză ereditară 75 semnul Courvoisier 125 sigmoidoscopia flexibilă 64, 70, 73, 74 sindroame paraneoplazice 34, 98 sindromul Barrett 12, 13, 21, 22 sindrom dispeptic 32 sindrom Gardner 54, 55 sindrom Tricot 54, 56

Index sistemul de stadializare Okuda 105 stadializare:

- Cancer colorectal 66
- Cancer esofagian 19
- Cancer gastric 37
- Cancer hepatocelular 103
- Cancer pancreatic 133 stadializarea TNM:
- A cancerului colorectal ** 68
- A cancerului esofagian 20
- A cancerului gastric 38
- A cancerului hepatocelular 104
- A cancerului pancreatic 134 stenoze/fistule 25

stenoze maligne 15 stomacul rezecat 42 supraveghere 21, 37, 67, 103, 107

T

terapia fotodinamică 26

terapia laser 25

testul pentru hemoragii oculte fecale 70

tilosis 12

transplant hepatic 108, 109, 111

tratamentul cancerului colonic în stadii curabile 80

tratamentul cancerului de pancreas 136, 138, 139, 140

tratamentul cancerului rectal în stadii curabile 83

tratament chirurgical 23, 25, 83, 85

u ulcer gastric 40

ultrasonografie endorectală 83

V

vitamine antioxidante 79

Dr. Cristian Gheorghe

Şef de lucrări.

Universitatea de Medicina şi Farmacie „Carol Davila”
Bucureşti Doctor în ştiinţe medicale

Medic primar medicină internă şi gastroenterologie
Şef secţie I, Centrul de Gastroenterologie şi Hepatologie
Şef Departament de Endoscopie Digestivă Institutul Clinic
Fundeni, Bucureşti

Dr. Liana Gheorghe Şef de lucrări.

Universitatea de Medicină şi Farmacie Carol Davila”
Bucureşti Doctor în ştiinţe medicale Medic primar
gastroenterologie

Şef secţia a III-a, Centrul de Gastroenterologie şi
Hepatologie Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti



ISBN 973-86165-3-0

LEI 32.43

ISBN 973 - 655 - 722 - 7